



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

O EFEITO DO TRAMADOL NA DOR DA DESCORNA COM PASTA CÁUSTICA EM
VITELOS

MARIA REBELO BRAZ

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz
Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa
Doutor George Thomas Stilwell

ORIENTADOR

Doutor George Thomas Stilwell

2010

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

O EFEITO DO TRAMADOL NA DOR DA DESCORNA COM PASTA CÁUSTICA EM
VITELOS

MARIA REBELO BRAZ

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz
Doutora Ilda Maria Neto Gomes Rosa
Doutor George Thomas Stilwell

ORIENTADOR

Doutor George Thomas Stilwell

2010

LISBOA

Esta tese é dedicada aos meus três sobrinhos, Marta, Gabriel e Miguel, que foram as
minhas estrelinhas da sorte em 2009.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer às seguintes pessoas:

À minha mãe, pelo seu apoio constante durante todos estes anos, pela confiança e pela amizade;

Ao meu pai e aos meus irmãos pela presença e apoio desde sempre;

Um especial obrigado à minha mana Carla e ao Frederico pela ajuda prática;

À minha avó pela amizade e confiança infindáveis;

Às minhas amigas e colegas estagiárias Maria Carreira e Tânia Rodrigues, pela companhia e pelo apoio durante o estágio;

Ao Professor Doutor George Stilwell, pela enorme disponibilidade para ensinar e pela paciência;

Ao Eng. Nuno Carolino pela atenção e disponibilidade;

Ao Eng. Ricardo Basílio e à exploração “Barão e Barão” pela disponibilidade, pela cedência dos animais e do espaço que tornaram este estudo possível;

Ao Dr. Phill Scott e à Liz, pela forma como me receberam na Escócia e pela experiência tão enriquecedora que me proporcionaram;

À Rita Deuchand, pela sua ajuda incondicional durante a minha estadia na Escócia;

À Dra. Elsa Grillo e Dr. Luís Gomes, pela amabilidade e confiança com que nos receberam em Montemor;

À Dra. Maria João Seco;

Ao Prof. Miguel Saraiva Lima;

Ao Dr. Hugo Piçarra;

Às minhas amigas de Faro, pela sua presença constante na minha vida desde sempre;

Às minhas amigas da faculdade, que marcaram estes anos, de uma forma tão positiva;

A todos os meus amigos da faculdade que me acompanharam durante estes anos e os tornaram mais agradáveis;

Aos meus amigos e colegas da Associação de Estudantes, que tornaram alguns destes anos mais divertidos e proveitosos;

À Ausenda, pela alegria e boa disposição sempre presentes;

À minha companheira de casa, Margarida, pelo enorme apoio e pela amizade;

À minha tia;

Às minhas priminhas;

Ao Tiago porque estes meses me tornaram mais feliz e auto-confiante.

Um muito obrigado a todos.

RESUMO

Título: O efeito do Tramadol na dor da descorna com pasta cáustica em vitelos

A descorna em vitelos realizada com pasta cáustica é um procedimento comum nas explorações pecuárias portuguesas, já que é um método fácil de executar e barato. É admitido que se trata de um procedimento doloroso, mas ainda não estão estabelecidos protocolos de administração de fármacos que atenuem a dor nos vitelos descornados. O objectivo deste trabalho foi perceber a eficácia do Tramadol (administrado pela via rectal ou endovenosa) no controlo da dor na descorna com pasta cáustica em vitelos. O Tramadol é um analgésico com acção central, mas também com uma acção nos mecanismos descendentes inibidores da dor. Também foram estudados, possíveis efeitos secundários decorrentes da sua administração, já que se trata de uma substância activa que nunca foi utilizada em bovinos. Foram utilizados 52 vitelos Holstein-Frísia escolhidos aleatoriamente. Estes foram separados em três grupos: SD, grupo simulação; C, grupo controlo; TR, grupo tratado com Tramadol (por duas vias de administração). A dor nos vitelos após a descorna foi avaliada utilizando parâmetros comportamentais de acordo com uma escala numérica, Numerical Scale Rate (NSR) e com o registo de 4 comportamentos indicadores de dor em vitelos. Após o tratamento estatístico dos dados, concluiu-se que a descorna com pasta conduz a estado de dor intensa mas que o Tramadol, utilizado segundo os nossos protocolos terapêuticos, não é eficaz no controlo dessa dor. Concluiu-se também que a avaliação comportamental é adequada para se perceber a intensidade da dor a que os vitelos estão a ser submetidos.

Palavras-chave: Descorna; pasta cáustica; dor; Tramadol.

ABSTRACT

Title: The effect of Tramadol in pain after caustic-paste disbudding of calves

Because it is easy to perform and cheap, caustic-paste disbudding is a common procedure among portuguese farmers. It is of general knowledge that it is a painful procedure, however, efficient ways to prevent pain of disbudded calves are not well established. Tramadol is a central acting analgesic, which also interferes with the descendent inhibitory pathways of pain. The aim of the present study was to evaluate the efficacy of rectal or injectable Tramadol in controlling pain after caustic paste disbudding in calves. We also studied the possibility of adverse reactions to its use, since it is an active substance that has never been used in cattle. Fifty-two Holstein-Friesian calves were randomly allocated to three groups: SD, sham disbudded group; C, control group; TR, treatment group. After the disbudding, pain imposed by the procedure was evaluated using behavioural guidelines such as, a Numerical Scale Rate (NSR) and the recording of four pain related behaviours. Data was then analysed statistically. It was concluded, that Tramadol, used according our treatment plans, is not efficient in controlling pain after caustic-paste disbudding in calves. Moreover, we concluded that behaviour observation is a reliable way to recognize pain in calves.

Key-words: Disbudding; caustic-paste; pain; Tramadol.

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	I
AGRADECIMENTOS.....	II
RESUMO	III
ABSTRACT.....	V
ÍNDICE GERAL	VII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	IX
ÍNDICE DE FIGURAS.....	X
ÍNDICE DE TABELAS	X
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DOR.....	4
2.1. Mecanismos da dor em animais	4
2.1.1. Dor crónica	8
2.1.2. Dor neuropática	10
2.2. Avaliação da dor nos animais.....	12
2.2.1 Escalas de dor	13
2.2.2 Cortisol e outros parâmetros fisiológicos.....	16
3. DESCORNA	19
3.1. Inervação do corno e sua anestesia.....	21
3.2 Algumas técnicas de "disbudding".....	22
4. TRAMADOL - COMO ACTUA NAS DIFERENTES ESPÉCIES ANIMAIS	27
4.1 Principais utilizações e efeitos secundários	30
5. ENSAIO - O EFEITO DO TRAMADOL NA DOR DA DESCORNA COM PASTA CÁUSTICA EM VITELOS.....	32
5.1 Material e Métodos	32
5.2. Resultados.....	35
5.2.1 Resultados das frequências dos comportamentos observados	35
5.2.1.1 Agitar a cabeça	35
5.2.1.2 Agitar as orelhas	36
5.2.1.3 Pata ou objecto	37
5.2.1.4 Transições	39
5.2.2 Resultados das frequências dos comportamentos observados considerando a via de administração utilizada	40
5.2.2.1 Agitar a cabeça	40
5.2.2.2 Agitar as orelhas	41

5.2.2.3 Pata ou objecto	42
5.2.2.4 Transições.....	44
5.2.3 Resultados da avaliação do nível de dor segundo uma NSR.....	45
5.2.3.1 Nível de dor	45
5.3 Efeitos Secundários	46
5.4 Discussão	47
5.5 Conclusões	51
BIBLIOGRAFIA	52
ANEXO 1	58
ANEXO 2	59
ANEXO 3	61
ANEXO 4	63

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "agitar a cabeça" por tratamento e por período.....	36
Gráfico 2 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "agitar as orelhas" por tratamento e por período.....	37
Gráfico 3 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "pata ou objecto" por tratamento e por período.....	38
Gráfico 4 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "transições" por tratamento e por período	39
Gráfico 5 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "agitar a cabeça" por tratamento e por período.....	41
Gráfico 6 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "agitar as orelhas" por tratamento e por período.....	42
Gráfico 7 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "pata ou objecto" por tratamento e por período.....	43
Gráfico 8 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do comportamento "transições" por tratamento e por período	45
Gráfico 9 - Médias dos Quadrados Mínimos $1 \pm EP$ do número de registos do do nível de dor a que os animais foram submetidos por tratamento e por período	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Local de anestesia do nervo cornual (Redesenho de Skarda, 1996 em Edwards, 2001).....	21
Figura 2 - Corte do pêlo que está em redor da base do corno (Original da autora).....	22
Figura 3 - Aplicação da pasta cáustica (Original da autora).....	23
Figura 4 - Aplicação do ferro quente (Fotografia gentilmente cedida pelo Professor Doutor George Stilwell).....	24
Figura 5 - Esquema de uma descorna com guilhotina, mostrando a linha de amputação.	26
Figura 6 - Principais vias de metabolismo do Tramadol (Giorgi et al, 2007)	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos de fibras nervosas responsáveis pela transmissão dos estímulos nocivos. (Adaptado de Stilwell, Pain evaluation and control after routine interventions in cattle, 2009 e de Klaumann, et al, Patofisiologia da dor, 2008.)	5
Tabela 2 - Plano de administração de Tramadol aos grupos tratamento do ensaio.	33
Tabela 3 - Número de animais descornados durante o ensaio e média das suas idades. ...	34
Tabela 4 - Comportamentos registados para avaliar a dor dos vitelos descornados (adaptado de Stilwell et al, 2007).....	34
Tabela 5 - Média (\pm Erro Padrão, EP) das frequências com que os três grupos de vitelos agitaram a cabeça nos períodos de observação estipulados.....	36
Tabela 6 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos agitaram as orelhas nos períodos de observação estipulados.....	37
Tabela 7 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos adoptaram o comportamento "pata ou objecto" nos períodos de tempo estipulados.....	38

Tabela 8 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos adoptaram o comportamento "transições" nos períodos de tempo estipulados.....	40
Tabela 9 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "agitar a cabeça" nos períodos de tempo estipulados.	41
Tabela 10 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "agitar as orelhas" nos períodos de tempo estipulados.	42
Tabela 11 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "pata ou objecto" nos períodos de tempo estipulados.	44
Tabela 12 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "transições" nos períodos de tempo estipulados.....	44
Tabela 13 - Média (\pm EP) do nível de dor avaliado para os quatro grupos de vitelos nos períodos de tempo estipulados.	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - Adrenocorticotrophic hormone
AINE - Anti-inflamatório não esteróide
AMVA - American Veterinary Medical Association
BRSV – Vírus respiratório sincicial bovino
C - Grupo controlo
CRH - Corticotrophic releasing hormone
EP - Erro padrão
FR - Formação reticular
GMD - Ganho médio diário
IASP - International Association for Study of Pain
IV - Via endovenosa
Kg - Quilograma
M1 - O-desmetil-Tramadol
M2 - N-desmetil-Tramadol
M3 - N-N-didesmetilTramadol
M5 - N-,O-didesmetilTramadol
mg – miligrama
min. - minutos
ml – mililitro
mm – milímetros
NMDA - N-metil-D-aspartato
NRS - Numerical rating scale
SD - Grupo Simulação
Tamp - Grupo tratado com Tramadol rectal
Tinj - Grupo tratado com Tramadol injectável
VAS - Visual Analogue Score
VP - Vasopressina
WDR - Wide-dynamic-range
® - Marca Registada

1. INTRODUÇÃO

A presente dissertação é o culminar de sete meses de estágio que abrangeram as áreas de clínica, cirurgia e reprodução em espécies pecuárias. O estágio foi repartido em três etapas. Numa fase inicial, tive oportunidade de acompanhar a actividade clínica e pedagógica do Dr. Phillip Scott no Hospital Veterinário de Grandes Animais da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Edimburgo, Escócia (The Royal Dick School of Veterinary Studies). Este estágio teve a duração de um mês e constituiu o primeiro contacto que tive com uma actividade profissional intensiva na área de grandes animais. Foi uma transição difícil, já que não nos é possível durante os cinco anos de curso adquirir uma percepção realista de como funciona este meio. Para além disso, o contacto com uma equipa de trabalho de um país diferente, com mais meios financeiros e prioridades diferentes daquelas que se praticam no nosso país relativamente à saúde animal, tornou mais afastadas as duas realidades que se confrontaram nesta fase inicial de estágio. No entanto, considero que esta mudança brusca foi muito importante, porque me fez sentir a necessidade de aprender mais e mais depressa, a fim de conseguir aproveitar ao máximo a oportunidade que me foi oferecida. Este estágio foi realizado na área de grandes animais, com particular incidência na clínica de bovinos (maioritariamente de carne) e ovinos. Ao longo de um mês pude assistir a diversas cirurgias, como cesarianas em vacas de carne, resolução de prolapsos uterinos, vasectomias em carneiros e castrações de leitões; também me foi dada a oportunidade de utilizar vários métodos complementares de diagnóstico como a ecografia abdominal e torácica tanto em bovinos como em ovinos, a radiologia digital, para diagnóstico de afecções ortopédicas em bovinos e ovinos; aprendi a colher líquido cefalo-raquidiano em ovinos; realizei copro-culturas para contagem de ovos fecais em laboratório; pude participar nas necrópsias dos animais que acabavam de ser abatidos; participei em campanhas de vacinação e desparasitação de ovinos; entre outras coisas. Considero portanto que este estágio foi uma mais valia para enriquecer a minha experiência prática na clínica de espécies pecuárias e que foi um bom "ponto de partida" para a segunda parte do estágio, que veio a ser realizada em Portugal, com o Professor Doutor George Stilwell.

Esta segunda fase do estágio teve a duração de cinco meses e foi realizado em várias explorações na área da grande Lisboa, Santarém, Azambuja, Benavente, maioritariamente em bovinos de leite, mas também com uma componente importante na clínica de suínos, ovinos e caprinos. Ao longo destes meses, eu e duas outras estagiárias, acompanhámos o professor Stilwell nas suas saídas de campo com os alunos de quinto ano da disciplina "Clínica de Espécies Pecuárias". Tivemos oportunidade de participar em inúmeras cirurgias, como resolução de deslocamentos de abomaso à esquerda e à direita (omentopexia paralombar direita, abomasopexia paralombar esquerda), cesarianas em vacas caídas em

termo de gestação, laparotomias exploradoras em bovinos; aprendemos também a realizar biópsias de fígado em bovinos; lavagens bronco-alveolares em vitelos, lavagens uterinas, descornas, entre muitas outras coisas. Este estágio foi muito importante na medida em que nos permitiu não só solidificar as bases teóricas que adquirimos ao longo do curso, acerca da clínica de espécies pecuárias, mas também aprofundar muitos conhecimentos, particularmente sobre o manejo terapêutico das diversas patologias. Ou seja, permitiu perceber melhor a razão de cada administração de fármacos que foi realizada ao longo do estágio. Também houve sempre uma atenção e especial cuidado por parte do professor Stilwell em transmitir-nos sempre o máximo conhecimentos. Sempre que havia um animal eutanasiado e a oportunidade de praticar novas técnicas cirúrgicas, essa oportunidade foi-nos dada por parte do professor, e desta forma praticámos cirurgias como a amputação da úngula, ablação de tetos, aprendemos a realizar ressecções intestinais, entre outras coisas. Uma importante componente deste estágio, que não desenvolvi durante o estágio da Escócia, foi o manejo reprodutivo em vacas leiteiras. Durante estes meses realizámos palpações rectais, pelo menos uma vez por semana, nas vacas leiteiras da Estação Zootécnica Nacional, para diagnóstico de gestação e para identificação das estruturas ováricas. Parece-me importante referir que, ao longo destes meses tivemos a oportunidade de acompanhar de perto, dois surtos de doença muito interessantes: um surto de infecção por Vírus Respiratório Sincicial Bovino (BRSV) em vacas de leite e um surto de Listeriose em cabras, que identificámos quando em saída de campo com o Professor Doutor Miguel Saraiva Lima. Estes dois casos foram seguidos desde o diagnóstico clínico, até aos resultados laboratoriais (no caso de BRSV) e à necrópsia, posteriores resultados laboratoriais e identificação da causa (nos casos de listeriose). Dado que, muitas vezes, na clínica de espécies pecuárias, os diagnósticos se fazem empiricamente e mais com base em sinais clínicos e respostas à terapêutica do que com base em análises laboratoriais e noutros métodos de diagnóstico, estes dois surtos de doença tornaram-se particularmente especiais e proveitosos porque foram estudados desde o início até ao fim, com acesso a técnicas laboratoriais de diagnóstico. Este estágio, teve ainda uma componente pedagógica, na medida em que ajudámos na preparação de uma palestra que o nosso orientador apresentou nas XXXIII Jornadas Científicas da AEFMV (Associação de Estudantes da Faculdade de Medicina Veterinária); apresentámos alguns dos nossos casos clínicos a alunos do quarto e quinto anos do curso, no âmbito das disciplinas de "Actividades Hospitalares" e realizámos uma pequena apresentação a alunos do primeiro e segundo anos do curso, acerca do bem-estar animal e formas de o avaliar, no âmbito da cadeira "Actividades Complementares". Finalmente, importa referir que, durante o estágio desenvolvemos um estudo na engorda "Rafael&Filhos" sobre a influência da suplementação de Vitamina E e Selénio na morbilidade à Doença Respiratória Bovina (DRB), ganho médio

diário (GMD) e incidência de lesões pulmonares em vitelos de engorda. Este estudo culminou na apresentação de um poster vencedor do Concurso de Posters das XIV Jornadas de Buiatria, em Elvas.

Finalmente, a terceira etapa deste estágio curricular foi realizada na área de Montemor o Velho e teve a duração de 3 semanas. Acompanhámos a prática clínica de dois veterinários de campo, Dr. Luís Gomes e Dra. Elsa Grillo, clínico liberal e veterinária da Cooperativa Agrícola de Montemor o Velho respectivamente. Durante este período, tivemos oportunidade de pôr em prática todos os conhecimentos teóricos que solidificámos previamente com o nosso orientador de estágio e de perceber realmente o funcionamento da actividade de clínico de campo em Portugal. Mais uma vez, assistimos e participámos em diversas cirurgias, realizámos exames de índole reprodutiva a vacas leiteiras e tivemos uma actividade clínica intensiva. A acrescentar às actividades desenvolvidas nas outras etapas do estágio, neste período, participámos em campanhas de sanidade animal, realizando tuberculinizações em bovinos, vacinações e desparasitações em ovinos, colheitas de sangue a rebanhos e manadas para atribuição de estatutos sanitários.

Considero desta forma que, estes meses de estágio foram muito importantes para o desenvolvimento das minhas capacidades pessoais e profissionais, não só porque tive oportunidade de aprender e praticar inúmeras técnicas, como também por ter aprendido uma boa parte da relação que é necessária estabelecer com os produtores de grandes animais. Acredito então, que os conhecimentos e experiência adquiridos vão ser extremamente úteis quando iniciar a minha actividade profissional e que constituíram a "mais-valia" de todo o curso de Medicina Veterinária.

Durante o estágio, foi realizado, com a ajuda do Professor Stilwell e das indispensáveis, colegas estagiárias, um ensaio clínico que avaliou a dor durante a descorna com pasta cáustica em vitelos de leite e que testou a eficácia do Tramadol, enquanto fármaco analgésico. Também foram investigados possíveis efeitos secundários que possam surgir à administração deste fármaco em bovinos, segundo os nossos planos terapêuticos. Os planos utilizados foram totalmente novos, já que este fármaco, ao nosso conhecimento, nunca foi utilizado anteriormente nesta espécie animal. Desta forma, numa primeira fase desta dissertação será apresentada uma breve revisão bibliográfica acerca da neurofisiologia da dor e formas de a avaliar em animais, seguidas de uma breve revisão sobre o tamadol, principais utilizações terapêuticas, mecanismos de acção e efeitos secundários. Numa segunda fase, faremos a exposição dos materiais e métodos utilizados durante o ensaio, bem como a exposição dos resultados e discussão dos mesmos.

2. DOR

A definição de dor, como uma experiência subjectiva desagradável, sensitiva e emocional, associada a uma lesão real ou potencial dos tecidos ou descrita em termos dessa lesão, foi criada pela IASP (International Association for Study of Pain) no final dos anos 70 (Merskey, 1979) e tem sido aceite pelas comunidades médica e médico-veterinária (Paul Murphy et al, 2004). Molony e Kent (Molony & Kent, 1997) propuseram, para a dor animal, a seguinte definição: “an aversive sensory and emotional experience representing an awareness by the animal of damage or threat to the integrity of its tissues”.

Não é desde sempre que o Homem percebe a importância da dor e do bem-estar animal, Descartes, no séc. XVII, argumentava que *“os animais eram relógios; que os gritos que emitiam quando espancados eram apenas o barulho de uma pequena mola que tinha sido tocada, mas que o corpo não tinha sensibilidade”*. Hoje em dia, apesar desta tese há muito estar completamente refutada por inúmeros estudos científicos que provam o inverso e da demonstração de que, as semelhanças nas vias neuro-anatómicas e químicas para a percepção da dor entre humanos e animais são muitas (Zimmerman, 1984; Morton & Griffiths, 1985 e Bonica, 1990 em Benson, 2004; Livingston 2005 em Stilwell, 2005), ainda somos confrontados frequentemente com notícias chocantes acerca de maus tratos a animais, muitas vezes a favor de luxos superficiais de uma sociedade consumidora e desregrada.

Enquanto cidadão comum, o Homem tem a responsabilidade moral de não contribuir para que tais actos de vandalismo sejam cometidos, no entanto, a responsabilidade do Médico Veterinário é mais elevada, pois tem o dever moral e profissional de assegurar que as cinco liberdades fundamentais dos animais lhes sejam garantidas.

Estas liberdades pressupõem que o animal seja livre de: fome e sede; dor, agressão e doença; medo e stress; situações de desconforto e que tenha liberdade para expressar o seu comportamento normal (Farm Animal Welfare Council). É muito importante que o médico veterinário entenda os processos fisiológicos que estão por trás da percepção da dor e as respostas dos pacientes a estes processos, para que desta forma, consiga adequar os protocolos anestésicos e analgésicos a cada tipo de intervenção a que os animais são submetidos (Hellyer et al, 2007).

2.1. Mecanismos da dor em animais

O componente fisiológico da dor é chamado nocicepção (Klaumann et al, 2008). Alguns autores defendem que o termo nocicepção não deve ser confundido com dor, dado que esta se trata de uma experiência consciente enquanto outros defendem que a nocicepção é a

primeira fase do mecanismo da dor (Stilwell, 2009). Hellyer et al, 2007 descrevem este conceito como a recepção, condução e processamento no sistema nervoso central dos sinais gerados pela estimulação dos nociceptores, acrescentando ainda que se trata do processo fisiológico que, quando levado a termo, resulta na percepção consciente da dor.

Os nociceptores são as terminações não encapsuladas dos neurónios aferentes primários. Encontram-se distribuídos ao longo da pele e dos tecidos mais profundos e são sensíveis aos estímulos que provocam danos nos tecidos (estímulos nocivos) (Hellyer et al, 2007). Os estímulos nocivos capazes de activar os nociceptores podem ser mecânicos, térmicos e químicos (Viñuela- Fernandez et al , 2007).

Os neurónios aferentes primários ou fibras nervosas primárias podem ser classificados em três grandes grupos, de acordo com o seu diâmetro, grau de mielinização e velocidade de condução (Klaumann et al, 2008) e são responsáveis pela condução de estímulos específicos. A tabela 1 apresenta as diferentes fibras nervosas que transmitem os diferentes estímulos nocivos e inócuos e descreve brevemente as suas características.

Tabela 1 - Tipos de fibras nervosas responsáveis pela transmissão dos estímulos nocivos. (Adaptado de Stilwell, Pain evaluation and control after routine interventions in cattle, 2009 e de Klaumann, et al, Patofisiologia da dor, 2008.)

Fibra	Estrutura	Função	Estímulo	Características
Aβ	Mielinizadas	Toque, pressão. Transmissão muito rápida (35-75m/s)	Mecânico.	Diâmetro grande (6-12 μ m) Facilmente bloqueadas por anestésicos locais.
Aδ	Diâmetro grande, finamente mielinizadas.	Medeiam a primeira fase da dor – “primeira dor”: - dor aguda, tipo picada ou ferroadada - transmissão rápida (5-30 m/s) - responsáveis pelo “reflexo de retirada”.	Mecânico, térmico.	Facilmente bloqueadas por anestésicos locais.
C	Diâmetro pequeno e não mielinizadas	Transmitem a segunda fase da dor, “segunda dor” ou “dor profunda”: - dor atrasada, difusa e persistente - transmissão lenta (0,5-2 m/s) - intensificam a “primeira dor”.	Polimodais: mecânico, térmico, químico.	Hipersensíveis na presença de certas substâncias: Substância P, H ⁺ , K ⁺ , serotonina, histamina, prostaglandinas Não são tão facilmente bloqueadas por anestésicos locais.

Tabela 1 (continuação)

Silenciosas	Variada	<ul style="list-style-type: none"> - Não activadas por um estímulo nocivo inicial, - São “despertadas” quando os tecidos já estão danificados. - Têm um papel importante nos mecanismos de alodinia e hiperalgesia. 	Inflamação	Activadas por mediadores inflamatórios: bradicininas, prostaglandinas, citocinas, H^+ , K^+ ... Díficeis de controlar com anestésicos locais.
--------------------	---------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A nocicepção envolve quatro fases, cuja compreensão é importante, na medida em que é possível interferir farmacologicamente em cada uma delas (Hellyer et al, 2007) e dessa forma alterar a percepção da dor, que é o resultado final da nocicepção:

Transdução: é a transformação de energia física (recebida através do estímulo nocivo) em actividade eléctrica. Ocorre nos nociceptores periféricos (Hellyer et al, 2007);

Transmissão: é a propagação dos impulsos eléctricos através do sistema nervoso sensorial até ao Sistema Nervoso Central (SNC) (Stilwell, 2009);

Modulação: é o mecanismo através do qual a transmissão dos impulsos dolorosos até à medula espinal é inibida. Esta inibição é feita por reflexos descendentes que são originados nos neurónios neuroadrenérgicos da substância cinzenta periaqueductal do mesencéfalo e no *pôntico locus ceruleus* (Rainville, 2002; Tracey e Mantyth, 2007; Stilwell, 2009);

Percepção: é o processo final, que pressupõe uma transdução, transmissão e modulação realizadas com sucesso e a sua integração nos sistemas tálamo-cortical, reticular e límbico para a produção da experiência final consciente, subjectiva e emocional de dor (Hellyer et al, 2007).

As sinapses dos nociceptores estão localizadas no corno dorsal da espinal medula (Stilwell, 2009), estando este organizado em seis camadas, denominadas lâminas (Viñuela-Fernandez et al, 2007). Os neurónios das lâminas I, II e V são responsáveis pela percepção de toda a dor (à excepção da dor na região da cabeça, dado que neste caso os estímulos nociceptivos são transmitidos pelo sistema trigeminal). Do corno dorsal da medula, a informação pode seguir uma de duas vias ascendentes espinais: o tracto espino-talâmico ou o tracto espino-reticular, a fim de atingir estruturas distintas do cérebro, nomeadamente o mesencéfalo, o tálamo, a formação reticular (FR), o hipotálamo, o sistema límbico e o córtex (Stilwell, 2009).

O tracto espino-talâmico é responsável pela transmissão da dor superficial e das sensações tácteis. Os axónios deste tracto sobem até aos segmentos medulares C1 e C2 e aí fazem sinapses no núcleo lateral cervical. As fibras provenientes desse núcleo vão então sofrer

decussação e ser projectadas através do tronco cerebral até ao tálamo. Esta via é uma via discriminativa, na medida em que a localização do estímulo doloroso pode ser precisamente identificada pelo animal (Hellyer et al , 2007).

O tracto espino-reticular por sua vez, está relacionado com a transmissão de sensações dolorosas profundas e viscerais, cuja origem é dificilmente localizada pelo animal. As fibras aferentes primárias desta via, entram na medula espinhal e separam-se, enviando vários segmentos colaterais nos sentidos rostral e caudal ao local de entrada. Os neurónios de segunda ordem encontram-se no corno dorsal da medula. Os axónios dos neurónios de projecção deste sistema estão espalhados nos funículos lateral e ventral. Neste tracto a decussação ocorre ao longo de todo o eixo da espinal medula.

A maior parte das projecções ascendentes do tracto espino-reticular que atingem o tronco cerebral não se projectam directamente para o tálamo, em vez disso, terminam na formação reticular. As funções desta incluem a regulação das frequências respiratória e cardíaca. Assim, a maior parte da dor profunda que é percebida conscientemente pelo animal, chegou ao córtex através de projecções difusas vindas do tálamo, daí que a sua origem não seja facilmente identificada pelo animal. A activação desta via ascendente aumenta a activação do sistema límbico (Hellyer et al, 2007). O sistema límbico compreende a amígdala, o hipocampo, o núcleo septal, a região pré-óptica, o hipotálamo, parte do tálamo e epitálamo e é responsável, não só pela experiência emocional, associada à dor, como também pela resposta à dor sob a forma de incentivo para agir (Benson, 2004).

É importante também referir que para além das ligações que existem entre as vias ascendentes acima referidas (tracto espino-talâmico e tracto espino-reticular) e o córtex somatossensorial, responsável pela percepção consciente da dor (Baars, 2004; Murrell e Johnson, 2006), estas vias estabelecem ainda ligações com regiões subcorticais do cérebro, que são as responsáveis por inúmeras respostas inconscientes à dor.

A FR, mencionada acima, é responsável pela relação entre as sensações reconhecidas como dor e as que são inconscientes. As suas funções incluem regulação das frequências cardíaca e respiratória, a determinação da atenção selectiva ao estímulo, a manutenção do estado de consciência e de alerta.

A FR recebe informação das diferentes vias, no entanto, o tipo de ligação que cada uma das vias estabeleceram com a mesma é diferente. Os estímulos nocivos, interferindo com esta estrutura, aumentam o estado de alerta do animal, e as respostas autonómicas, tais como as frequências cardíaca e respiratória. Para além de interferir com a FR, a informação nociceptiva também é direccionada para o hipotálamo, que é o coordenador cerebral das respostas autonómicas. A informação que chega ao hipotálamo proveniente das vias nociceptivas produz actividade no sistema nervoso simpático e na glândula hipófise, desta forma aumentando a circulação de glucocorticóides e de adrenalina/noradrenalina. Estas

manifestações endócrinas provocadas pela dor, são úteis na medida em que são responsáveis pelos comportamentos de resposta ao insulto doloroso, à fuga ou luta, sem elas, os animais não reagiriam e não se defenderiam do estímulo doloroso. No entanto, se o insulto for prolongado no tempo e se estas respostas tiverem um carácter contínuo, podem ter efeitos nefastos para a saúde do animal (Hellyer et al, 2007).

2.1.1. Dor crónica

Por definição, a dor crónica persiste durante mais tempo do que aquele que seria de esperar do processo que a desencadeou. O mais comum é ser provocada por uma doença aguda. O normal seria que a dor desaparecesse quando o processo patológico fosse resolvido mas, sendo uma dor crónica, tal não acontece. Outra origem para este tipo de dor são os processos patológicos demorados e difíceis de resolver, tais como osteo-artrites (Molony e Kent, 1997; Hellyer et al, 2007). Ao contrário da dor aguda, que tem uma função de protecção e adaptação do organismo, a dor crónica é nociva e independente do estímulo que a gerou (Fantoni e Mastrocinque, 2002; Hellebrekers, 2002 em Klaumann et al, 2008).

Este tipo de dor é um problema recorrente em espécies pecuárias, para o qual os veterinários e produtores ainda não estão completamente sensibilizados. Os animais de produção, são muitas vezes submetidos a procedimentos stressantes e dolorosos numa fase muito precoce da vida, muitas vezes logo após o nascimento (descorna em vitelas, corte de cauda e de dentes em leitões, entre outras). Viñuela-Fernandez et al, 2007 sugerem que este tipo de procedimentos podem programar o animal para um estado prolongado de sensibilização somatossensorial e aumento da percepção de dor. Para além disto, processos patológicos tão frequentes como as afecções podais em bovinos e ovinos, têm sido indicados como causadores de hipersensibilidade prolongada (Whay et al, 1998 e Dolan et al, 2003 em Viñuela-Fernandez et al, 2007).

Por tudo isto, justifica-se expor, nesta dissertação, alguns dos mecanismos que estão por trás deste tipo de dor.

Depois da lesão tecidual, provocada por traumatismos, cirurgias, infecções, estiramentos entre outras causas (Stilwell et al, 2009), geralmente ocorre uma reacção inflamatória que inicia uma cascata de sensibilização periférica com eventos celulares e sub-celulares. As células lesionadas e as fibras aferentes primárias libertam vários mediadores químicos, tais como a substância P, neurocinina A e péptido relacionado com o gene da calcitonina. Estes mediadores químicos também promovem vasodilatação com extravasamento de proteínas plasmáticas e recrutamento de células inflamatórias. Mastócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas são responsáveis pela formação de um ambiente complexo, constituído por mediadores inflamatórios: iões hidrogénio (que vão acidificar o meio), noradrenalina, bradicinina, histamina, iões potássio, citocinas, serotonina, factor de crescimento neural,

óxido nítrico e produtos das vias da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase do metabolismo do ácido araquidónico. Aparentemente, cada um destes mediadores inflamatórios actua melhor sinergicamente do que isoladamente, e são estes os componentes da chamada “sopa inflamatória” (Klaumann et al, 2008).

A dor aguda inicial é exacerbada quando os nociceptores periféricos são expostos a estes produtos resultantes da destruição celular e da inflamação consequente. Cada um destes factores referidos acima sensibiliza os nociceptores por interagir com os receptores que estes apresentam na sua superfície. A natureza ácida da “sopa inflamatória” também é importante nesta sensibilização nervosa (Stilwell, 2009). Para além de sensibilizar os nociceptores das fibras nervosas Aδ e C, a “sopa inflamatória” é responsável pela sensibilização dos nociceptores silenciosos. A hiper-excitabilidade destes nociceptores despoleta uma condição chamada “sensibilização primária” ou “hiperalgesia primária”, na qual qualquer estímulo é percebido como doloroso, ou seja, o animal está constantemente com dor, ou sentirá dor quando for simplesmente tocado. A vasodilatação local, extravasamento de plasma, e consequente extensão da sopa inflamatória, pode resultar numa ampliação da resposta inflamatória e redução do limiar de excitação de outras terminações nervosas mais afastadas do local da lesão; desta forma, o animal sentirá dor na presença de um estímulo inócuo, havendo a sensação de dor, sem haver qualquer lesão tecidual. Este fenómeno é denominado “hiperalgesia periférica secundária” (Anderson e Muir, 2005; Stilwell, 2009).

Alodinia é definida como a percepção de dor, na presença de um estímulo que, normalmente, não é doloroso (Hellyer et al, 2007). Esta condição resulta de alterações dinâmicas na excitabilidade dos neurónios do corno dorsal, tratando-se de um fenómeno de “sensibilização central” ou “wind-up” (Klaumann et al, 2008). O que acontece é que há uma estimulação repetida de nociceptores periféricos, possivelmente das fibras C. Vários potenciais de acção a percorrer estas fibras estimulam a libertação de níveis elevados de glutamato, de substância P e de factor neurotrópico derivado do cérebro. O aumento da exposição de glutamato nas fendas sinápticas activa os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) nas membranas pós-sinápticas (Hellyer et al, 2007), receptores estes que normalmente se encontram bloqueados por canais de magnésio (Fonda, 2007). A activação destes receptores está associada com o influxo de iões de cálcio para os neurónios pós-sinápticos e consequentemente com uma série de acontecimentos intracelulares que culminam num aumento do número de receptores.

A substância P e o factor neurotrópico derivado do cérebro são neurotransmissores neuromodulatórios que, tal como os receptores de glutamato, também activam cascatas de sinalização que aumentam a sensibilidade das membranas a uma estimulação subsequente.

Todos estes eventos, que têm como base os potenciais de acção de alta frequência que se originaram nas fibras aferentes primárias, vão ser responsáveis por uma resposta mais vigorosa do que o normal a estimulações posteriores. As fibras A β que antes respondiam apenas às sensações inócuas, passam então a ser recrutadas, gerando-se dor como resultado do processamento central alterado no corno dorsal da espinal medula (Lamont e Tranquilli, 2000; Garry et al, 2004; Schaible, 2006 em Klaumann et al, 2008). Esta alteração nas respostas produzidas pode durar por algumas horas ou mesmo dias após o evento inicial desencadeador da resposta já ter terminado (Hellyer et al, 2007).

Finalmente, é de referir a teoria do portão, “Gate Control Theory”, proposta por Melzack e Wall em 1965. Esta teoria, embora talvez excessivamente simplificada e com algumas imprecisões, oferece uma explicação simples e plausível para o fenómeno por todos nós conhecido, em que o esfregar a área envolvente a uma ferida parece “aliviar” a dor da ferida. A fim de entender esta teoria, convém conhecer os “wide-dynamic-range neurons” (WDR), neurónios de grande amplitude, que são neurónios do corno dorsal da medula que respondem aos dois tipos de estímulos, quer inócuos quer nocivos (Stilwell, 2009). Como já foi referido, os receptores periféricos e o sistema nervoso central comunicam-se através de um código neural complexo que compreende a actividade relativa das fibras nervosas A β , A δ e C (Klaumann et al, 2008). Estas fibras convergem para a medula espinal e estabelecem ligações com os neurónios WDR, no entanto podem também estabelecer ligações com inter-neurónios que vão inibir a transmissão neuronal do corno dorsal. Quando as fibras A β são activadas por estímulos tácteis não nocivos, elas activam os neurónios de projecção WDR, ao mesmo tempo que estimulam os inter-neurónios inibitórios. Estes inter-neurónios reduzem a transmissão de informação nas vias ascendentes, por um de dois mecanismos: inibição da actividade das projecções pós-sinápticas dos WDR (inibição pós-sináptica) ou inibição da libertação dos neurotransmissores provenientes dos terminais das fibras C na ligação axo-axónica (inibição pré-sináptica). Independentemente do mecanismo, o resultado final é uma diminuição na transmissão ascendente nociceptiva.

Esta teoria é importante para explicar algumas terapias não farmacológicas que aliviam a dor, tais como: aplicação de calor ou de frio, massagens, estimulação transcutânea eléctrica nervosa, entre outras. (Hellyer et al, 2007).

2.1.2. Dor neuropática

A dor neuropática é um tipo de dor crónica, cuja origem patofisiológica é distinta dos mecanismos acima expostos (Grubb, 2010). Enquanto na dor crónica que referimos no capítulo anterior, houve alterações ao nível do Sistema Nervoso como consequência de agressões inflamatórias, na dor neuropática, o insulto inicial é feito directamente ao Sistema Nervoso (Grubb, 2010). O grupo com interesse especial na dor neuropática (*Neuropathic*

Pain Special Interest Group) da IASP definiu-a como uma dor que resulta directamente de uma lesão ou doença que afecta o sistema somatossensorial. As lesões que a originam podem ser variadas e difíceis de diagnosticar, mas a premissa é sempre que a dor vem directamente do sistema nervoso. Sabe-se que, à partida, todas as causas desencadeadoras de dor neuropática identificadas em humanos, podem igualmente ser aceites para os pacientes veterinários. Estas incluem, entre outras: infecções, traumatismos, anomalias metabólicas, quimioterapia, cirurgia, radiação, neurotoxinas, compressão nervosa e infiltração tumoral (Grubb, 2010). O anexo 1 apresenta uma lista recentemente publicada de lesões ou doenças que causam dor neuropática em pacientes veterinários.

Estados de hiperalgesia e alodinia são frequentemente associados à dor neuropática, bem como, estados de diestesia.

Diestesia é uma sensação desagradável, anormal, descrita para os humanos como um choque eléctrico ou um arrepio, que pode surgir espontaneamente ou ser provocada por um estímulo (Hellyer et al, 2007). Nos animais parece mesmo existir esta sensação, frequentemente donos de cães e gatos com dor neuropática referem que o animal está bem e de repente salta, ladra e morde a sua perna e depois continua a correr como se nada se tivesse passado (Grubb, 2010). Ainda assim, as descrições mais frequentes feitas pelos pacientes humanos com este tipo de dor, referem uma sensação de queimadura ou de corte lancinante. Os mecanismos patofisiológicos que desencadeiam esta dor ainda não estão totalmente esclarecidos e parece haver uma etiologia multifactorial. Hellyer et al, 2007 sugerem vários mecanismos: havendo uma lesão inicial nas fibras aferentes primárias, estas começam a produzir espontaneamente e de uma forma desregulada uma série de potenciais de acção, fenómeno que tem o nome, de descarga ectópica; também se podem desenvolver fibras aberrantes colaterais às fibras aferentes primárias, possivelmente em resposta aos factores neurotrópicos libertados pelos tecidos lesionados; a adicionar a estes fenómenos, pode ocorrer um terceiro, denominado manutenção simpática da dor, que através de neurónios do sistema nervoso simpático, vai activar as vias ascendentes nociceptivas (e a percepção de dor) (Klaumman et al, 2008). Uma importante sequela de agressões ao sistema nervoso é a apoptose de neurónios na periferia e no sistema nervoso central. Esta apoptose parece induzir sensibilização e perda do sistema descendente inibitório, causando um processo irreversível (Zimmermann, 2001 em Klaumman et al, 2008).

Na maior parte das situações, tal como em medicina humana, o diagnóstico deste tipo de dor é feito por exclusão de partes e muitas vezes confirmado quando o paciente não responde ou responde pouco à terapia analgésica comum (Grubb, 2010). Por causa dos diferentes mecanismos que podem originar a dor neuropática, o protocolo terapêutico não é simples. Entre os fármacos que costumam ser utilizadas estão os seguintes: gabapentina,

(diminui a neurotransmissão por bloquear os canais pré-sinápticos activados por cálcio) amitriptilina (anti-depressivo), Tramadol e outros opióides, amantadina, geralmente integradas num protocolo múltiplo (Grubb, 2010). Os antagonistas dos receptores NMDA de glutamato também parecem vir a ser úteis no tratamento desta doença. Dado que há indícios de que, associado à alodinia que acontece nesta patologia, está uma diminuição do ácido γ -aminobutírico ao nível da medula espinal, fármacos que aumentem os teores deste neuro-transmissor a este nível podem vir a melhorar este sintoma (Hellyer et al, 2007). Uma vez que os protocolos terapêuticos que existem para Medicina Veterinária não resultam de trabalhos publicados mas são uma adaptação dos protocolos que existem para Medicina Humana (Grubb, 2010). Woolf e Mannion (1999) defendem que é muito importante a prevenção do aparecimento deste tipo de dor, ou seja, evitar a todo o custo procedimentos que possam lesionar o sistema nervoso (Stilwell, 2009).

2.2. Avaliação da dor nos animais

O reconhecimento de que os animais estão a sentir dor é o primeiro passo para o seu controlo adequado. A avaliação do nível de dor em animais torna-se mais complicada do que em humanos, devido à sua incapacidade para verbalizar o que sentem (Bufalari, 2007). No entanto, o mesmo acontece em crianças na fase pré-verbal ou em doentes incapazes de falar ou com distúrbios mentais e o reconhecimento do seu nível de dor não é, de modo algum, descurado pelos médicos (Morton e Griffiths, 1985; Taddio et al, 2009). Assim, é também eticamente inadmissível que os profissionais que lidam com animais, produtores pecuários, médicos veterinários, enfermeiros veterinários, entre outros, descurem a avaliação da dor nestes seres ou sejam negligentes nas medidas que existem para a controlar, ainda que não seja possível determinar objectivamente o nível de dor que estão a sentir. Morton e Griffiths, (1985) afirmam que todas as condições que sejam consideradas como dolorosas para o ser humano, devem também sê-lo nas espécies animais, a menos que existam sinais clínicos ou comportamentais que provem o contrário.

Têm sido feitos vários estudos de reconhecimento com o objectivo de perceber se a dor animal é eficazmente identificada na clínica de pequenos animais, e os mesmos têm concluído que, infelizmente, esta é sub-valorizada, apontando como principais causas para esta situação a dificuldade em reconhecer a dor, a falta de conhecimentos para um uso adequado de fármacos analgésicos e o medo dos seus efeitos secundários (Lascelles et al, 1995; Dohoo e Dohoo, 1996; Capner et al, 1999; Hugonnard et al, 2004; Williams et al, 2005 em Murrell e Johnson, 2006).

Price et al (2002) e Roughan e Flecknell (2003), desenvolveram respectivamente estudos em equinos e em animais de laboratório, e encontraram os mesmos obstáculos ao óptimo reconhecimento e manejo da dor. Os animais de produção não são excepção, também para

eles, a dor tem sido subvalorizada pelos produtores pecuários e veterinários, contribuindo para este problema não só as dificuldades no seu reconhecimento, mas também, factores económicos (Clements et al, 2001; O'Callaghan, 2002 e Huxley e Whay, 2006 em Viñuela Fernández et al. 2007; Stilwell, 2005). Parece-me ainda importante referir, que os animais de produção, particularmente bovinos, têm uma natureza "estóica", são sofrendores inatos. Como são espécies que em meio natural eram objecto de predação, sugere-se que tenham adquirido mecanismos de defesa que disfarcem a dor, escondendo as suas debilidades, a fim de se esquivarem dos predadores (Stilwell, 2005; Viñuela Fernandez et al 2007; Gougoulis et al, 2010). Desta forma, apesar de não haver qualquer evidência de que estas espécies não possuam os mecanismos necessários para perceber a dor, esta torna-se mais difícil de reconhecer do que nas outras espécies, já que a sua forma de reagir ao medo e stress foram condicionados por um processo evolutivo. Ainda assim, não há qualquer justificação moral para desvalorizar ou não considerar prioritárias as formas de eliminar ou atenuar a dor nos procedimentos realizados a estes animais (Viñuela Fernandez et al, 2007). Particularmente porque se sabe que muita da dor a que estes animais estão submetidos é consequência de práticas electivas habituais das explorações, tais como: castrações, descornas, corte de caudas e de dentes, remoção do teto supranumerário, entre outras. Uma vez que estes procedimentos não são estritamente necessários para a saúde animal, mas sim estratégias utilizadas para um melhor funcionamento das explorações, é obrigação do Homem, realizar estes procedimentos da forma mais ética possível, sendo cuidadoso na execução das tarefas e administrando analgésicos ou outros fármacos úteis à diminuição da dor (Molony e Kent, 1997; Benson, 2004).

As principais formas de determinar objectivamente o nível de dor que os animais estão a sentir podem reunir-se em três grupos: avaliar índices de produtividade; avaliar alterações comportamentais; avaliar parâmetros fisiológicos (Molony e Kent, 1997; Stilwell, 2009). Técnicas de avaliação neurofisiológica, como o electroencefalograma, a medição dos potenciais de excitação ("measurement of evoked potentials") e do índice biespectral, (Biespectral index) também são utilizadas em animais para aceder à dor animal (Muerrel e Johnson, 2006), mas num âmbito mais experimental do que prático.

Neste trabalho, vamos expor mais detalhadamente as formas de avaliação da dor através da observação dos comportamentos, método que usámos no nosso trabalho de investigação.

2.2.1 Escalas de dor

Dada a etiologia e as manifestações complexas da dor em animais, torna-se extremamente útil o uso de escalas de dor antes e depois dos procedimentos efectuados nos animais, para que, com os dados daí retirados, se consigam estabelecer planos eficazes de controlo e

manejo da dor (Bufalari et al, 2007). Vamos de seguida referir algumas das escalas utilizadas em Medicina Veterinária.

“Visual Analogue Score” (VAS) - Consiste numa linha horizontal, habitualmente de 100mm em que a cada extremidade corresponde um nível de dor: a extremidade inicial, corresponde à menor dor possível e a extremidade final corresponde ao máximo de dor que pode existir. O observador coloca uma linha vertical algures na linha horizontal e a distância entre o mínimo de dor possível e a linha marcada representa o nível de dor que o animal está a sentir (Welsh et al, 1993; Conzemius et al, 1997; Holton et al, 1998; Taddio, 2009; Firth e Haldane, 1999; Bufalari et al, 2007; Hellyer et al, 2007). Esta escala está sujeita a uma grande variabilidade quando utilizada por diferentes observadores e geralmente é necessário que seja utilizada apenas por pessoas treinadas para tal e habituadas a reconhecer os sinais de dor dos animais em cada procedimento ou patologia. No entanto, como não utiliza categorias definidas (números ou frases descritivas) torna-se mais sensível do que as escalas seguidamente enunciadas (Firth e Haldane, 1999).

“Simple Descriptive Scale” (SDS) - Esta escala utiliza quatro ou cinco frases descritivas do nível de dor, tais como: sem dor, dor suave, dor moderada, dor intensa, dor muito intensa. O observador escolhe entre todos o que melhor se enquadra no animal em avaliação (Holton et al, 1998; Firth e Haldane, 1999; Hellyer et al, 2007). Apesar de extremamente fácil de utilizar, esta é uma escala muito subjectiva, incapaz de detectar alterações subtis de comportamento (Hellyer et al, 2007).

“Numerical Rating Scale” (NRS) - Esta escala utiliza números inteiros referentes ao nível de dor que o animal apresenta. O número zero representa nenhuma dor, e o número maior, que é variável, representa o máximo de dor possível (Holton et al, 1998; Firth e Haldane, 1999; Bufalari et al, 2007; Hellyer et al, 2007). Mais uma vez, esta escala é extremamente simples de utilizar e de interpretar, mas, tal como a anterior, por ser descontínua é pouco sensível: um animal que tenha sido classificado como nível dois, pode estar com a dor muito próxima do nível um ou do nível três, sendo que há uma grande diferença entre as duas situações, mas estão marcadas com o mesmo número (Hellyer et al, 2007).

“Categorized Numerical Rating System” - Esta escala resulta de uma tentativa de atenuar a falta de sensibilidade das escalas anteriormente referidas. São escolhidos determinados comportamentos e atribuídos valores numéricos aos mesmos (Hellyer et al, 2007).

Estas são algumas das escalas mais comumente utilizadas para avaliar o nível de dor a que os animais são submetidos, no entanto elas podem ser adaptadas e reinventadas. Assim sendo, existem inúmeras variações às mesmas, adequadas a cada procedimento, à espécie, às condições de internamento, entre outros factores (Glasgow Composite Pain Scale; Chidren's Hospital Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS) (Firth e Haldane, 1999; Hellyer et al, 2007).

Holton et al (1998) compararam o uso das escalas descritiva simples, numérica e escala analógica visual no pós-operatório de cães e concluíram que em cada uma delas existe uma grande variabilidade entre os observadores. Welsh et al (1993) compararam o uso da escala visual analógica e da escala numérica para avaliação da claudicação em ovelhas. Concluíram que há uma boa correlação entre os resultados das duas, mas que elas não estão em perfeita concordância, revelando-se a VAS, uma escala mais sensível. Também concluíram que, repetindo as avaliações para o mesmo animal usando as duas escalas, os resultados sucessivos eram concordantes. Comparando a avaliação da dor em crianças vacinadas utilizando a escala VAS e escala de dor por alteração de comportamentos (Modified Behavioural Pain Scale), Taddio et al (2009) validaram a escala VAS, já que houve uma boa correlação entre os resultados das duas avaliações.

Ainda que estas escalas sejam largamente utilizadas para a avaliação da dor nos pacientes veterinários e pediátricos principalmente, Conzemius et al (1997) procuraram estabelecer uma ligação entre os resultados do uso destas escalas de avaliação subjectiva, com os resultados de parâmetros objectivos, como as frequências cardíaca e respiratória, pressão arterial e testes de limiar de dor (pressão mecânica). Os resultados deste ensaio revelaram que não há uma boa correlação entre os parâmetros subjectivos avaliados e os parâmetros objectivos. Ainda assim, comparando as escalas de avaliação subjectiva utilizadas (VAS e NRS), estas mostraram uma boa correlação não só entre si, mas também com outro parâmetro avaliado, o índice de vocalização dos animais. Existem também outros estudos (Holton et al, 1998) que indicam que não há uma boa concordância entre os parâmetros fisiológicos de avaliação de dor e os resultados obtidos através da utilização de escalas de dor. Isto não é de admirar, já que os parâmetros fisiológicos utilizados para avaliação de dor podem ser alterados por muitos outros factores para além da dor (Hellyer et al, 2007).

Outra forma de avaliar a dor a que os animais estão a ser submetidos, também baseada em observações comportamentais, talvez um pouco mais objectiva do que as acima referidas, é a avaliação dos comportamentos associados ao mau estar dos animais (Stilwell, 2009). Este método pressupõe que haja uma escolha prévia do, ou dos, comportamentos a observar e registar e pode, por vezes, conduzir a conclusões erradas. Isto é, escolhendo apenas um comportamento, podem-se estar a subvalorizar outros também indicativos de dor, já que os animais são seres individuais que reagem de maneiras diferentes ao stress e à dor (Broom e Johnson, 2000 em Stilwell, 2009). Os comportamentos do animal, face a um insulto doloroso ou stressante podem ser afectados por factores como a idade, o sexo, a raça, as experiências anteriores do animal, o temperamento, a condição corporal, o estado nutricional e outras doenças concomitantes que possam existir (Van Borrel, 1995; Stilwell et al, 2007), pelo que é preciso uma escolha cuidadosa dos comportamentos a registar, adequada ao procedimento a realizar e ao animal em causa.

Ao longo dos últimos anos, foram realizados vários estudos, onde se utilizaram parâmetros comportamentais para avaliação do nível de dor dos animais descornados. Grøndal-Nielsen et al (1999), observaram directamente os comportamentos dos vitelos durante e após a descorna com ferro quente, durante 4 horas, por períodos de 15 minutos. Os comportamentos registados por este grupo de trabalho, foram: agitação da cabeça, agitação das orelhas, ruminação e "pontapear-se" com os membros posteriores, tentando atingir a cabeça. Para além disso, também classificaram a intensidade dos comportamentos anormais, utilizando uma NSR de 1 a 5, sendo 1, alteração muito ligeira no comportamento e 5, alteração muito intensa, com movimentos muito vigorosos. Sylvester et al (2004) avaliaram as respostas comportamentais de vitelos após a descorna por amputação com guilhotina com utilização prévia ou não de anestesia local. Os comportamentos registados como indicadores de dor foram: ruminação; agitação da cabeça; agitação das orelhas; agitação da cauda; posicionamento da cabeça abaixo da linha dos ombros; decúbito esternal; "pontapear-se" com os membros posteriores tentando atingir a cabeça; dar vários passos; esfregar a cabeça contra as paredes do parque ou outro objecto ou contra outro vitelo; extensão do pescoço ou da mandíbula em direcção ao chão; tentativas de montar outros vitelos, vocalizações. Faulkner e Weary (2000) também se serviram exclusivamente de parâmetros comportamentais para avaliar a dor dos vitelos após a descorna com ferro quente, utilizando um protocolo que incluía sedação e administração ou não de um anti-inflamatório não esteróide (AINE). Os comportamentos registados por este grupo de trabalho foram: agitação da cabeça; agitação das orelhas; esfregar a cabeça contra as paredes do parque ou "pontapear-se" com os membros posteriores, na tentativa de atingir a cabeça. Também foram registadas as frequências com que os animais descornados se: alimentaram (que colocaram a cabeça na manjedoura); exploraram o cubículo onde estavam (cheiravam as paredes ou a cama); se moveram dentro do cubículo; se limparam; puseram a cabeça fora do cubículo. Registou-se também o tempo que os animais passaram deitados. Vickers et al (2005) filmaram o comportamento dos vitelos durante 12 horas que começaram a contar 15 minutos após as descornas com pasta cáustica e com ferro quente utilizando diferentes protocolos de sedação e analgesia. Os vídeos foram então analisados por um observador cego aos tratamentos e foram contabilizadas as frequências dos seguintes comportamentos: agitar a cabeça; esfregar a cabeça contra as paredes do parque ou "pontapear-se" com os membros posteriores, na tentativa de atingir a cabeça; transições, isto é, levantar-se e deitar-se frequentemente, sem adoptar uma posição fixa.

2.2.2 Cortisol e outros parâmetros fisiológicos

O cortisol é uma hormona glucocorticóide secretada pela zona fasciculada do córtex adrenal. As suas funções principais incluem: metabolismo dos hidratos de carbono, controlo da inflamação e controlo do equilíbrio sódico (Ruckebusch et al, 1991 em Stilwell, 2009).

Sem uma secreção adequada de cortisol, os animais estão muito menos aptos a lidar com as adversidades (Shulkin, 1999 em Stilwell, 2009).

A secreção de cortisol é controlada pela hormona libertadora de corticotrofinas (CRH – “Corticotrophic Releasing hormone”). Esta é libertada do hipotálamo para a glândula hipófise. A CRH, juntamente com a vasopressina (VP) estimula o lobo frontal da hipófise a secretar a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) para a corrente sanguínea (Reckebusch et al, 1991 e Terlouw et al, 1997 em Stilwell, 2009). A ACTH vai então estimular receptores existentes no córtex da adrenal a secretar glucocorticóides (Stilwell, 2009).

A produção de CRH é controlada por mecanismos e factores neuroendócrinos, tais como citocinas e sinais nervosos que chegam ao hipotálamo, nomeadamente em resposta a stress, ansiedade, lactação, fome, etc. Existe um mecanismo de retro-controlo negativo no eixo descrito acima: os níveis sanguíneos elevados de cortisol reduzem a libertação de CRH pelo hipotálamo e de ACTH pela hipófise. Para além disto, há ainda um retro-controlo adicional em que são inibidos os receptores hipotalâmicos para a ACTH, β -endorfinas e CRH. (Johnson et al, 1992 em Stilwell, 2009). A libertação fisiológica do cortisol é pulsátil e segue um ciclo circadiano, que é influenciado pelo sono e pelos padrões de actividade dos animais (Reckebusch et al, 1991, Greco e Stabenfeldt, 2002 em Stilwell, 2009). A activação do eixo hipotalâmico-hipófisário-adrenal (Eixo HPA) constitui uma parte fundamental da resposta fisiológica do animal a um acontecimento stressante (Broom e Zanella, 2004). A resposta inflamatória é reduzida após a libertação de cortisol, já que este inibe as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos, mediadores da inflamação (Coyne et al, 1992 em Stilwell, 2009). Concluindo, o cortisol tem a função de controlar e destoxificar os mediadores libertados durante a activação dos mecanismos de defesa primários, pois estes são importantes numa fase inicial, mas se não forem controlados, vão eles próprios tornar-se lesivos para os tecidos. Por isto se diz que os glucocorticóides têm uma "actividade reguladora". Outra função importante dos glucocorticóides é a sua actividade de preparação para um futuro evento agressor ou stressante (Sapolsky et al, 2000 em Stilwell, 2009).

O cortisol tem sido utilizado com muita frequência para quantificar a resposta dos animais a procedimentos dolorosos e tem sido possível relacionar os resultados das medições com aquilo que se prevê que sejam os estímulos mais dolorosos dos procedimentos (Viñuela Fernandez et al. 2007; Stilwell et al, 2007; Chase et al, 1995; Fisher et al, 1996; Fisher et al, 1996; Fisher et al, 2001; Earley e Crow, 2002; Ting et al, 2003 ab; Mellor et al, 2005; Stafford e Mellor, 2005 em Stilwell, 2009). Ainda assim, é preciso cuidado com as conclusões que se retiram destas medições objectivas, dado que, como já foi referido, não são só os procedimentos dolorosos que são capazes de alterar o padrão de libertação desta hormona, actividades stressantes mas não dolorosas, como sejam o desmame (Hickey et al, 2003 em Stilwell), o isolamento social (Cockram, 2004 em Stilwell, 2009), o transporte

(Crookshank et al, 1979; Grigor et al, 2004, em Stilwell, 2009) a contenção e manejo dos animais (Ewbank et al, 1992) também podem alterar as concentrações de cortisol plasmático. Outra desvantagem da medição do cortisol como indicador do nível de dor a que os animais estão a ser submetidos é a ocorrência de um fenómeno, "ceiling effect", através do qual, a partir de determinado nível de dor, as concentrações de cortisol plasmático não aumentam mais (Molony, 1991; Wood et al, 1991; Molony e Kent, 1997; Mellor et al, 2000 em Viñuela Fernandez et al, 2007; Mellor et al, 2005 em Stilwell, 2009). Assim, o cortisol torna-se um marcador mais fiável, da dor aguda e de curta duração, sendo menos útil para a medição de dores crónicas que se prolongam muito no tempo (Broom e Johnson, 2000; Mellor et al, 2005; Lane, 2006 em Stilwell et al, 2007; Viñuela Fernandez et al, 2007).

Na maior parte das vezes, o cortisol é medido no sangue, no plasma ou soro sanguíneo, sendo que, quase sempre o simples processo de recolha das amostras, pode stressar os animais e influenciar os resultados. Têm sido estudadas formas de medir o cortisol através da saliva, urina ou fezes, já que estas são amostras biológicas que se recolhem causando menos stress aos animais. Ainda assim, as concentrações de cortisol nestas amostras não se têm mostrado muito ligadas aos processos dolorosos em bovinos e não podem desta forma substituir a medição do cortisol plasmático nestes animais como indicador de dor (Lay et al, 1992b; Broom e Johnson, 2000 em Stilwell, 2009).

Como referido, eventos stressantes e dolorosos estimulam o Sistema Nervoso Autónomo e a consequente libertação de catecolaminas. O sistema nervoso simpático é responsável pela libertação de adrenalina e noradrenalina, enquanto o sistema nervoso parassimpático é responsável pela libertação de acetilcolina. As catecolaminas simpáticas são libertadas muito facilmente e rapidamente como resposta a um evento stressante (McCarty, 1983 em Stilwell, 2009), sendo que as acções por estas provocadas são utilizadas como medidas objectivas do stress a que o animal está a ser submetido. A medição da frequência cardíaca, diâmetro pupilar, resistência da pele e da circulação sanguínea periférica, são algumas das formas de avaliar a resposta do sistema nervoso simpático ao stress. A medição da frequência e débito cardíacos tem sido utilizada como indicador de stress em procedimentos dolorosos nos animais de produção (Lay et al, 1992b; Grondal-Nielson et al, 1999 em Stilwell, 2009). Os níveis sanguíneos de catecolaminas têm sido utilizados para avaliar a dor em procedimentos dolorosos feitos a vitelos e borregos (Mellor et al, 2002). Stewart et al, 2008 utilizaram a frequência cardíaca e a temperatura ocular como medidas indirectas da activação do sistema nervoso simpático (Stilwell, 2009).

Existem ainda outras substâncias cujas concentrações podem aumentar após a realização de procedimentos dolorosos a bovinos: ACTH; VP (Graf e Senn, 1999); CRH, como estimulante da libertação de ACTH e β -endorfinas (Johnson et al, 1992 em Stilwell, 2009); substância P (Coetzee et al, 2008); proteínas de fase aguda (Fisher et al, 1996; Earley e

Crowe, 2002; Ting et al, 2003a em Stilwell, 2009); ocitocina; prolactina (Parrot, 1990 em Stilwell, 2009); glucose; hormona luteinizante (LH), hormona tireoestimulante (TSH); enzimas hepáticas (Broom e Johnson, 2000 em Stilwell, 2009). A temperatura rectal também pode aumentar como consequência do stress (Trunkfield e Broom, 1990). Uma situação em que isto é bastante evidente é no stress do transporte, por exemplo em suínos.

Recentemente tem-se tentado utilizar tecnologias mais avançadas que são utilizadas em humanos, para a avaliar o stress e a dor animal (Stilwell, 2009). Anderson e Muir (2005), tentaram quantificar a dor a que os animais são submetidos aquando de uma cirurgia através da medição da impedância da pele. Também Gibson et al (2007) tentaram utilizar métodos alternativos para avaliar a dor animal, usando o electroencefalograma (EEG) como instrumento medidor dos insultos dolorosos aquando da descorna em novilhas (Stilwell, 2009).

As hormonas e parâmetros fisiológicos acima mencionados, têm-se mostrado indicadores relativamente fidedignos para a avaliação da dor aguda nos animais de produção que são submetidos a procedimentos dolorosos. No entanto, muitos destes procedimentos são responsáveis por uma dor que se prolonga no tempo e que pode deixar sequelas nos parâmetros produtivos dos animais. Muitas vezes, a baixa produção leiteira, a perda de condição corporal, redução do GMD, redução de fertilidade, entre outros parâmetros, são indicadores de que o animal está a sentir dor (Fischer et al, 1996; Dobson e Smith, 2000; Ting et al, 2003a; Bretschneider, 2005; Van Borrel, 2007; Russ et al, 2007 em Stilwell, 2009). Desta forma, estes parâmetros podem ser utilizados como indicadores de dor e stress animal, mas devem ser utilizados com precaução, utilizando grupos controlo, já que há muitas outras causas que podem influenciá-los (Stilwell, 2009).

3. DESCORNA

É prática comum das explorações leiteiras em todo o mundo proceder-se à descorna dos animais. Trata-se de um procedimento de rotina que, apesar de muito doloroso, é considerado necessário e aceitável nos tempos modernos, para um adequado manejo dos animais (Stafford e Mellor, 2005). Nas explorações leiteiras com gado descornado, o risco de lesões dos trabalhadores está grandemente diminuído. Também o espaço ocupado pelos animais é menor (Faulkner e Weary, 2000; Stookey e Goonewardene et al, 1996 em Stafford e Mellor, 2005), bem como o número de lesões que podem surgir nos animais (Stafford e Mellor, 2005; Stilwell et al, 2007) devido a eventuais comportamentos agressivos por parte dos animais dominantes. Outra vantagem de ter animais descornados é que o número de lesões que possam vir a desvalorizar as carcaças, que surgem durante o transporte para o matadouro, é grandemente diminuído (Meischke et al, 1974; Faulkner e Weary, 2000).

Os anglo-saxónicos fazem a distinção entre dois tipos de descorna, utilizando dois termos distintos, que são importantes de referir, já que descrevem dois procedimentos totalmente diferentes:

“Disbudding” - Com este método previne-se o crescimento do corno. Há uma destruição do córion (conjunto de células produtoras do corno) e dos tecidos envolventes a este (Vickers et al, 2005; American Veterinary Medical Association's Animal Welfare Division - AMVA, 2010), com ou sem a remoção do corno já existente (Stilwell, 2009). Existem várias técnicas para realizar esta "destruição do tecido germinal" entre as quais se incluem: utilização de uma pasta cáustica, “caustic-paste disbudding”, que foi a utilizada nos nossos ensaios; utilização de um ferro quente; “hot-iron disbudding”; utilização de uma guilhotina, “scoop disbudding”, neste caso, há uma excisão das células do córion, em vez da sua destruição e utilização de um dispositivo de frio (“cryosurgical disbudding”), sendo que esta última, não é habitualmente utilizada, já que induz um nível de dor superior ao das outras técnicas e é mais demorada e difícil de realizar (Bengtsson et al, 1996). O ideal para executar qualquer uma destas técnicas é que o botão cornual tenha no máximo 5-10 mm de comprimento e seja facilmente palpável (Stafford e Mellor, 2005). Geralmente o "disbudding" é realizado em animais com idades inferiores a 4 ou 5 meses (Stilwell, 2009). Quando os animais ultrapassam esta idade, ou quando o botão do corno atinge dimensões maiores do que as acima referidas, torna-se então necessário realizar o outro tipo de descorna, esta sim, referida pelos anglo-saxónicos como "dehorning" (Stafford e Mellor, 2005).

“Dehorning” - Consiste na remoção dos cornos, depois de eles se terem formado a partir do botão cornual (AMVA, 2010). Trata-se de uma amputação do corno e existem vários instrumentos que são usados para a realização desta tarefa: fio serra para fetotomias, facas de descorna, alicates de descorna, entre outros.

Qualquer dos procedimentos atrás referidos é extremamente doloroso, sendo que nos últimos anos têm sido desenvolvidos diversos trabalhos de investigação que avaliam o nível de dor e de stress a que os animais são submetidos com as diferentes técnicas e que procuram diferentes estratégias terapêuticas para atenuar esta dor e as consequências que daí possam advir para a produção animal. O anexo 2 apresenta uma classificação dos diferentes métodos de acordo com a sua severidade.

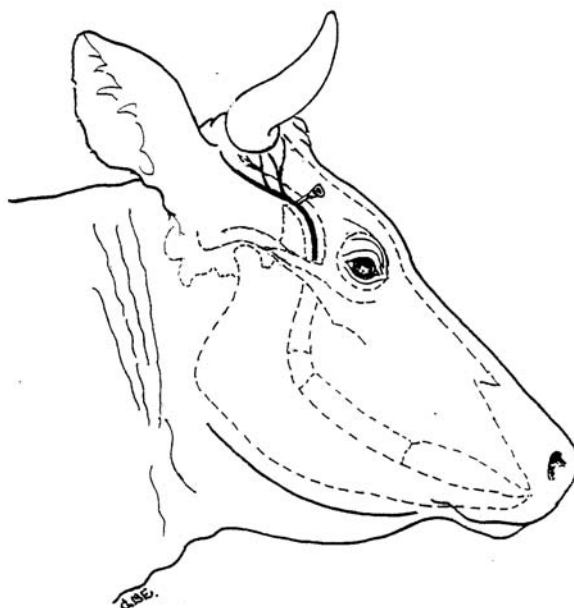
Neste capítulo, far-se-á uma breve descrição não só dos métodos de "disbudding" utilizados, como também das formas que existem para atenuar a dor durante e após este procedimento, referindo-se alguns dos estudos existentes. Será feita também uma breve descrição da inervação do corno, para que se possa entender a realização de um bloqueio anestésico regional, que será também descrito.

3.1. Inervação do corno e sua anestesia

O córion cornual e a pele existente à volta da base do corno (particularmente a sua zona caudal e a pele da orelha) em bovinos, são inervados por um ramo cornual do nervo zigomático-temporal, que é uma porção da divisão oftálmica do nervo trigêmio (Sisson e Grossman, 1986; Edwards, 2001; Skarda e Tranquili, 2007). O nervo zigomático-temporal, separa-se do nervo lacrimal dentro da órbita e passa através da fossa temporal, dorsalmente ao processo zigomático da porção escamosa do temporal e em redor da crista lateral do osso frontal, dorsal ao músculo temporal. Inicialmente o nervo corre profundamente, mas no terço superior da crista lateral do osso temporal ele corre relativamente superficialmente, a 7-10mm abaixo da superfície da pele (Sisson e Grossman, 1986; Edwards, 2001; Skarda e Tranquili, 2007;).

Para realizar o bloqueio do nervo cornual é então necessário fazer uma administração de anestésico através da introdução de uma agulha de 1 polegada e 20 gauge, ventromedialmente, junto ao osso frontal, aproximadamente a 2 ou 3 cm da base do corno (Figura 1).

Figura 1 - Local de anestesia do nervo cornual (Redesenho de Skarda, 1996 em Edwards, 2001)



A profundidade a que a agulha deve ser inserida varia entre 1 cm quando se anestesia vitelos, e 2,5 cm quando se anestesia grandes touros. Quando se anestesia vacas adultas ou touros é por vezes necessário dessensibilizar os ramos subcutâneos do segundo nervo cervical, por isso, realiza-se uma anestesia por infiltração na zona caudal ao corno. Convém realizar aspiração com a agulha, antes de introduzir o anestésico, já que a artéria e veia cornuais estão anatomicamente muito próximas do nervo, e queremos evitar uma administração endovenosa do anestésico. O anestésico mais comumente utilizado é a

lidocaína a 2%, sendo que, escolhendo este, o volume a administrar varia entre 5 a 10 ml, de acordo com o peso do animal (Edwards, 2001; Skarda e Tranquili, 2007). Ainda assim, têm sido realizados estudos em que se utiliza um anestésico de maior tempo de acção, como a bubivacaína (McKeekan et al, 1998).

3.2 Algumas técnicas de "disbudding"

Descorna com pasta - Causa uma queimadura química das células do córion. Aplica-se uma fina camada de uma pasta que contenha uma base muito forte, hidróxido de sódio ou hidróxido de cálcio, sobre a base do corno, em vitelos com idades inferiores a 6 semanas (Stilwell et al, 2007). Por conter uma base extremamente forte e corrosiva (pH 14), esta pasta vai provocar uma necrose com liquefacção, que resulta na saponificação das gorduras e desnaturação das proteínas, acontecimentos estes que vão permitir uma penetração mais profunda do químico. Enquanto a pasta estiver em contacto com os tecidos ela vai continuar a actuar e a queimá-los (Yano et al, 1993 em Stilwell, 2009). Antes de o fazer, a pessoa responsável pela descorna deve palpar os botões do corno e cortar o pêlo que se encontra sobre estes e em redor dos mesmos, para que a pasta tenha um melhor contacto com o botão do corno (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Corte do pêlo que está em redor da base do corno (Original da autora).



Figura 3 - Aplicação da pasta cáustica (Original da autora)



Esta técnica é normalmente realizada em animais entre as 2 e as 4 semanas, tornando-se por vezes mais fácil de realizar já que os animais são mais pequenos e debatem-se menos, podendo por isso dar a ideia errada de que é uma técnica pouco dolorosa (Stilwell et al, 2007; Stilwell, 2009). É preciso ter muito cuidado para que a pasta seja correctamente aplicada e não escorra para os olhos e para a face, já que vai provocar queimaduras nestes locais também. Assim, será talvez pouco recomendado realizar esta técnica em períodos de chuva, no caso dos animais terem acesso ao exterior; é também mais seguro realizar esta técnica em locais onde o número de animais não seja excessivo, para que eles não passem a pasta de uns para os outros.

Não têm sido feitos muitos estudos que avaliem a dor na descorna com pasta ou que definam estratégias para atenuar a dor dos vitelos. Ainda assim, Vickers et al (2005) sugerem que a sedação com xilazina poderá ser o suficiente para aliviar a dor neste tipo de descorna, já que a utilização de um anestésico local, para bloquear o nervo cornual, parece não ser eficaz. Para perceber este fenómeno, é necessário compreender o modo de acção dos anestésicos locais. Todos eles, são bases fracas que se combinam com ácidos fortes para formar um sal que seja estável e solúvel (Jong, 1977 em Vickers et al, 2005). Para ultrapassar a barreira hidrofóbica lipídica das células membranares, o sal tem de se dissociar, mas depois, uma vez dentro da célula nervosa, reassocia-se para formar um catião que bloqueia o influxo de iões de sódio e previne a condução neural. Ora, o que

Vickers et al (2005) sugerem é que, sendo os ingredientes activos da pasta cáustica bases muito fortes que destroem os tecidos, a subida no pH pode afectar o equilíbrio da solução anestésica, fazendo com que o número de catiões disponíveis para bloquear os receptores de sódio e desta forma bloquear a condução nervosa, sejam menores, diminuindo assim a sua actividade anestésica. Stilwell et al (2009) estudaram o efeito da descorna com pasta cáustica utilizando anestesia local associada ou não à administração de um analgésico (flunixin-meglumina) no comportamento e no cortisol plasmático dos vitelos. Ao contrário do que foi concluído no estudo anteriormente referido, estes autores concluíram que o pré-tratamento com um anestésico local é, efectivamente, eficaz no controlo da dor durante a primeira hora após a descorna, mas já não o é desta até às seis horas após a descorna. Também concluíram que a avaliação comportamental é importante para avaliar o nível de dor a que os animais estão a ser submetidos após este procedimento, já que, animais tratados com anestesia local e analgésico, mostram alterações comportamentais significativas nos primeiros minutos após a descorna, apesar de não haver aumentos significativos nos níveis de cortisol plasmático.

Descorna por ferro quente - É aplicado um dispositivo aquecido a 600 graus centígrados à volta da base do corno, durante aproximadamente 30 a 60 segundos, queimando desta forma o tecido de crescimento (Figura 4).

Figura 4 - Aplicação do ferro quente (Fotografia gentilmente cedida pelo Professor Doutor George Stilwell)



Habitualmente este dispositivo é utilizado em vitelos com idades compreendidas entre as 6 e as 8 semanas (Stilwell et al, 2007). Dependendo do dispositivo, este pode ser aquecido com energia eléctrica ou com gás. A queimadura térmica leva à destruição de todas as camadas

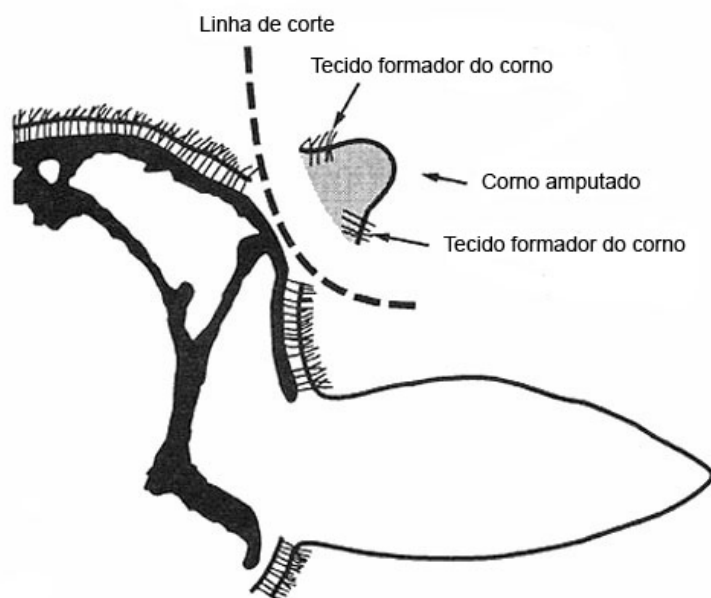
da epiderme e da derme, atingindo o tecido sub-cutâneo. No entanto, pode também causar um edema e destruição tecidual que se estendem para além do sítio que foi queimado, aumentando a área de sensibilidade (Junger et al, 2002 e Doherty et al, 2007 em Stilwell, 2009) .

A dor após a descorna por ferro quente tem sido avaliada em diversos estudos através de medições do cortisol plasmático e salivar, do estudo de alterações comportamentais e das alterações nos parâmetros fisiológicos (Grøndahl-Nielsen et al, 1999, Graf and Senn, 1999; Vickers et al, 2005; Taschke e Folsch, 1997 resumo; Milligan et al, 2004). Estes autores estudaram o efeito da anestesia regional e a combinação desta com um AINE. A anestesia regional deprime, efectivamente, o aumento do cortisol plasmático durante o seu período de acção (Morisse et al 1995 e McMeekan et al 1998 em McMeeken et al, 1998). No entanto, esta resposta é simplesmente atrasada, já que, assim que o efeito do anestésico local é dissipado, ocorre novamente um pico no cortisol plasmático (McMeekan et al, 1998 em McMeekan, 1998; Milligan et al, 2004), o mesmo se passa quando se recorre à administração de bupivacaína, um anestésico local de acção mais longa do que a lidocaína (McMeekan et al, 1998). Desta forma, torna-se necessária a administração de um AINE em simultâneo com a administração do anestésico local (Milligan et al, 2004), para que o efeito de inibição da nocicepção provocado pelo anestésico se complemente com o efeito de atenuação da dor inflamatória que os animais sentem após a descorna, já que foram lesados tecidos e se desenvolveu uma resposta inflamatória que provoca dor. Milligan et al (2004) avaliaram também as alterações comportamentais em animais descornados unicamente com anestesia local e com anestesia local complementada com um AINE, nomeadamente o cetoprofeno, no entanto, as alterações comportamentais não foram significativamente diferentes entre os dois grupos existentes.

Descorna por guilhotina - Com esta técnica removem-se as células do córion e sua pele envolvente. Utiliza-se um aparelho cortante, semelhante a um alicate de bordos cortantes, que é colocado junto ao corno, aberto com cada uma das lâminas a envolver a base do corno. Num só movimento, fecham-se as duas superfícies cortantes uma contra a outra e remove-se o corno e o tecido que está na sua base, muitas vezes acabando por remover também a pele e osso circundantes (Figura 5).

Figura 5 - Esquema de uma descorna com guilhotina, mostrando a linha de amputação.

Adaptado de: <http://www.agric.nsw.gov.au/reader/beefmanage/a024.htm>



Este método, é geralmente utilizado em vitelos mais velhos, acima das 10 semanas (Stilwell et al, 2007). À semelhança dos anteriores, também este procedimento se tem revelado extremamente doloroso. A maior parte dos estudos realizados com este método utilizaram os níveis plasmáticos de cortisol como indicadores de dor, administrando apenas o anestésico local, ou o anestésico local em conjunto com o cetoprofeno (McMeekan et al, 1998; Silvester et al, 1998). Em todos os estudos se verificou que os níveis de cortisol nas primeiras horas após a descorna não aumentavam tanto nos grupos anestesiados como nos animais não anestesiados, no entanto, à semelhança dos resultados de Milligan et al (2004), também McMeeken et al (1998) verificaram que este pico de cortisol é simplesmente atrasado, e só complementando o anestésico local com um AINE se consegue reduzir significativamente as concentrações de cortisol plasmático, mesmo após o efeito do anestésico se ter dissipado. Sylvester et al (2004) avaliaram unicamente parâmetros comportamentais, como indicadores de dor e stress em animais submetidos a esta descorna, com ou sem anestesia local e verificaram que é uma experiência dolorosa para os animais com a duração de aproximadamente 6 horas, e que o anestésico local é útil para aliviar a dor durante o seu período de acção. Sutherland et al (2002) estudaram o efeito da utilização de um anestésico local, juntamente com a cauterização da ferida que fica após a descorna, nas concentrações plasmáticas de cortisol após a mesma e verificaram que os níveis de cortisol plasmático foram significativamente menores nos animais cuja ferida tinha sido cauterizada pelo menos até às 24 horas após a descorna.

Os produtores da maioria das vacarias de leite em Portugal utilizam preferencialmente as descornas com pasta cáustica e com ferro quente em vitelas (Stilwell, 2009).

4. TRAMADOL - COMO ACTUA NAS DIFERENTES ESPÉCIES ANIMAIS

O Tramadol (1RS, 2RS)-2[(dimethylamino)-methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol) é um analgésico de acção central, estruturalmente semelhante à codeína ou à morfina. Este opióide é formado por dois enantiómeros, que contribuem para os seus efeitos anti-nociceptivos de formas distintas: por um lado, o Tramadol tem um efeito agonista sobre os receptores opióides, por outro lado, interfere nos mecanismos inibidores descendentes da dor (Budd, 1999; Myers, 2005; Giorgi, et al, 2007).

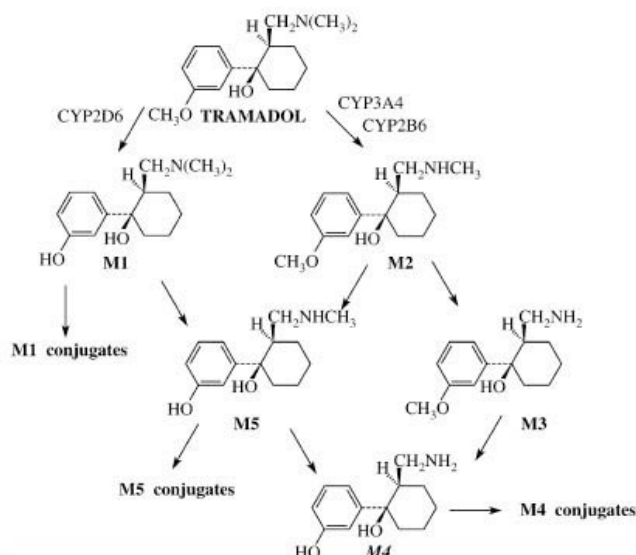
Os opióides são utilizados para o tratamento de dor que não responde ao tratamento com outros analgésicos, incluindo dor moderada a severa e dor neuropática. (Moore, 2009). Os receptores opióides estão normalmente divididos em três classes principais: μ , κ , e Σ , existindo ainda os δ receptores que representam uma classe menor. Num estudo recente, Scherrer et al (2009) associaram estes últimos receptores com a percepção de estímulos mecânicos dolorosos. Os receptores μ -opióides têm sido encontrados em diversas espécies animais, tais como bovinos, galinhas, porcos, ratos, cães, gatos, humanos, e espécies exóticas. Nos mamíferos, estes estão associados ao alívio da dor, enquanto os receptores Σ e κ são moduladores da dor ao nível da medula espinal e a um nível supra-espinal.

Tem sido também considerado que os receptores μ -opióides e κ -opióides conferem não só analgesia, mas também depressão do SNC, nos mamíferos submetidos a anestesia. Esta propriedade permite uma redução na quantidade de anestésico utilizada para a anestesia, quando esta é combinada com a administração de um opióide (Myers, 2005). O Tramadol liga-se aos receptores μ -opióides com baixa afinidade, e aos receptores δ -opióides e κ -opióides com uma afinidade ainda menor (Ide et al, 2006). O metabolismo do Tramadol tem sido investigado em diversas espécies animais e em humanos e tem-se chegado à conclusão que os mesmos metabolitos são produzidos nas diversas espécies, mas em quantidades diferentes (Giorgi et al, 2009). A resposta clínica dos animais a este fármaco, está estritamente relacionada com o seu metabolismo, já que os seus diferentes metabolitos têm actividades analgésicas diferentes (Giorgi et al, 2007; Giorgi et al, 2009).

Na espécie humana, metabolismo do Tramadol é complexo, tendo sido identificados 23 metabolitos: 11 metabolitos da fase I e 12 metabolitos da fase II de conjugação. Os metabolitos da fase I, nomeadamente o O-desmetil-Tramadol (M1) e o N-desmetilTramadol (M2) podem ser posteriormente metabolizados em três metabolitos secundários, nomeadamente, o N-,N-didesmetilTramadol (M3), o N,N,O-tridesmetilTramadol (M4) e o N-,O-didesmetilTramadol (M5). Em humanos, as principais vias de metabolização são a O-desmetilação (M1), catalizada pela isoenzima citocromo P-450 (CYP) 2D6 e a N-

desmetilação, catalizada pelas isoenzimas CYP 2B6 e 3A4 (M2); a CYP 2D6, a CYP 2B6 e a 3A4, também estão envolvidas na formação de M5 e M3 respectivamente (Giorgi, et al, 2007) (Figura 6).

Figura 6 - Principais vias de metabolismo do Tramadol (Giorgi et al, 2007)



Em humanos, após administração oral de Tramadol, 90% deste composto é excretado pelos rins e 10% é excretado nas fezes. A excreção do Tramadol pode estar diminuída em pacientes com a função renal comprometida, no entanto, este composto não diminui o fluxo sanguíneo renal e é considerado seguro para os rins. (Myers, 2005).

Giorgi et al (2009), verificaram que em cães, após a administração oral de comprimidos de libertação prolongada, os metabolitos mais extensamente detectados no plasma sanguíneo foram M5 e M2. Na urina de cães e de ratos, foram detectados 24 metabolitos para além da molécula original (Wu et al, 2001 em Sousa et al, 2007). Num estudo semelhante realizado em equinos, administrando Tramadol através das vias endovenosa, oral com comprimidos de libertação prolongada e oral com comprimidos de libertação imediata (em animais em jejum e em animais alimentados), o metabolito mais encontrado no plasma sanguíneo em qualquer uma das formas de administração foi M2, atingindo inclusivamente concentrações superiores às da molécula "mãe" quando esta foi administrada sob a via oral com comprimido de libertação prolongada (Giorgi et al, 2007).

Em humanos, o metabolito mais activo é o M1, que tem uma afinidade para os receptores opióides cerca de 200 vezes maior do que o próprio Tramadol (Hammonds et al, 2003; Ide et al, 2006). Estas diferenças nos principais metabolitos detectados, devem-se possivelmente a diferenças no metabolismo do fármaco, que ocorrem entre as diferentes espécies animais (Martignoni et al, 2006 em Giorgi et al, 2009) e poderão justificar as

diferentes eficácias da molécula quando administrado a espécies animais diferentes. Sousa et al (2007), avaliaram a farmacocinética do Tramadol e do M1 após a sua administração oral e endovenosa a cabras. Estes autores desenvolveram um método eficaz para a sua determinação no plasma sanguíneo e verificaram que após a administração oral de Tramadol o metabolito M1 não é detectado.

O Tramadol e os seus diferentes metabolitos têm afinidades diferentes para os diversos receptores opióides. No entanto, como já referido, não é exclusivamente através desta via, que o Tramadol tem o seu efeito analgésico. Ide et al (2006) realizaram um estudo com ratos modificados geneticamente sem os receptores μ -opióides, e fizeram vários testes de sensibilidade à dor ("hot-plate test e tail-flick test") para perceber a influência destes receptores na anti-nocicepção proporcionada pelo Tramadol; utilizaram também substâncias antagonistas destes receptores (naloxona) e antagonistas dos receptores $\alpha 2$ de adrenalina (iohimbina) para tentarem perceber se existem outras vias de modulação da dor responsáveis por estes efeitos anti-nociceptivos. Ao contrário do que aconteceria com outros opióides, o Tramadol mostrou efeitos anti-nociceptivos em ratos que não tinham qualquer gene para os receptores μ -opióides e mesmo com a adição de naloxona, os efeitos ainda se mantiveram, isto é um indicador bastante forte de que o efeito anti-nociceptivo do Tramadol não se deve exclusivamente à sua acção sobre os receptores μ -opióides e que este tem também propriedades não opióides. Estes efeitos anti-nociceptivos foram significativamente reduzidos quando se realizou um pré-tratamento com iohimbina, para além disso a iohimbina também reduziu os efeitos nociceptivos em ratos não modificados geneticamente. Ora, já que a iohimbina é um antagonista dos receptores $\alpha 2$ de adrenalina, estes resultados sugerem que o Tramadol induz analgesia através da via noradrenérgica do sistema nervoso, particularmente através dos receptores $\alpha 2$ adrenérgicos.

Um dos mecanismos sugeridos pelos autores para a nocicepção proporcionada pelo Tramadol através dos receptores $\alpha 2$ adrenérgicos, é a activação do sistema descendente modulador da dor, que inclui a via noradrenérgica originada no *pôntico locus ceruleus* e que inibe as respostas nociceptivas ao nível da medula espinal. Apesar de neste sistema descendente modulador da dor, estar também presente uma via serotoninérgica e do Tramadol inibir a reabsorção neuronal de serotonina, os resultados deste estudo não demonstraram que os receptores de serotonina são importantes para os efeitos anti-nociceptivos a estímulos térmicos. Ainda assim, estes resultados não são congruentes com os resultados de outros estudos que têm sido realizados que demonstram que parte do efeito nociceptivo do Tramadol, é mediado pelo seu efeito serotoninérgico (Raffa et al, 1992 e Oliva et al, 2002 em Ide et al 2006) .

4.1 Principais utilizações e efeitos secundários

Em medicina humana, o uso do Tramadol é frequente no tratamento das dores aguda e crónica, e tem um particular interesse em pacientes intolerantes aos AINEs, em idosos e aqueles submetidos a cirurgias no próprio dia, particularmente em áreas problemáticas como a pediatria e a cirurgia cardio-torácica. É também usado com bastante frequência nas dores que se seguem a uma cesariana (Budd et al, 1999) e em condições dolorosas não cirúrgicas, tais como: cólicas renais, odontalgias, cólicas abdominais, dor por causas hematológicas ou por neoplasias (Giorgi, 2007).

Em medicina veterinária, o Tramadol é utilizado na clínica dos animais de companhia para o manejo da dor crónica como um adjuvante de outros analgésicos em situações de neoplasias ou osteoartrites (BSAVA, Small Animal Formulary 6th Edition, 2008) e para o manejo da dor aguda resultante de traumas ou cirurgias. Algumas cirurgias onde a eficácia do Tramadol tem sido comprovada são a ovari-histerectomia (administração endovenosa) e cirurgias que envolvam os órgãos pélvicos e/ou membros pélvicos, por exemplo, osteotomia de nivelamento da meseta tibial - TPLO (administração extra-dural) (Vettorato et al, 2008). Para além do seu efeito analgésico, o Tramadol tem inúmeros outros efeitos nos vertebrados: anti-tússico, anti-depressivo, anti-inflamatório, imuno-estimulador, controlador da micção, depressor dos níveis de glucose em diabéticos, redutor da concentração alveolar mínima de isoflurano necessária para manter a anestesia geral, anestésico local. (Myers, 2005).

Em humanos, os efeitos secundários dos fármacos opióides são bem conhecidos e limitam muitas vezes a sua utilização. Estes incluem: depressão respiratória, náusea, sedação, euforia ou disforia, obstipação e prurido. Habitualmente a sedação e a náusea desaparecem algum tempo após a administração, quando são atingidos níveis séricos constantes, no entanto, a obstipação não costuma desaparecer e é aconselhada uma terapia adicional laxativa nos pacientes que recebem opióides por períodos prolongados. Outro problema sério associado à administração de opióides em pacientes humanos é a ocorrência de tolerância e dependência (Turturro et al, 1998; Moore, 2009).

Os efeitos secundários associados à administração de Tramadol, estão relacionados não só com a sua actividade agonista dos receptores opióides, como também com a sua acção monoaminérgica (Budd, 1999). Ainda assim, esta fármaco parece ter vantagens relativamente às outras fármacos opióides, no que respeita aos efeitos secundários já que: a depressão respiratória tem sido observada muito raramente em pacientes tratados com Tramadol, só acontecendo em pacientes pré-medicados com depressores do SNC; a tolerância e dependência também surgem muito raramente, não constituindo um problema significativo para a sua prescrição; a obstipação ocorre numa incidência muito baixa (0,3%). (Turturro et al, 1998; Budd, 1999; Hammonds et al, 2003; Myers, 2005). Por outro lado, num

estudo que utilizou o Tramadol em gatos e onde se verificou um efeito depressor respiratório dependente da dose, este foi completamente revertido através da administração de naloxona, já que estes efeitos depressores são mediados pelos receptores opióides (Myers, 2005).

Estão descritos para o Tramadol, efeitos secundários semelhantes aos provocados por outros opióides, tais como, náuseas, vômitos, tonturas, sonolência e letargia, obstipação e efeitos associados aos aspectos monoaminérgicos, como cefaleias, sudação, xerostomia e fadiga. (Turturro et al, 1998; Budd, 1999). A prevenção da emese provocada por este fármaco é muito importante, e pode ser atingida com a adopção de várias estratégias: administração de anti-eméticos antagonistas da dopamina, sendo de preferir estes aos antagonistas da serotonina, 5-HT₃, já que estes últimos em associação com o Tramadol, não só ficam com a sua eficácia diminuída, como também diminuem a eficácia do próprio Tramadol (Budd, 1999; Hammonds, et al, 2003); administração endo-venosa do fármaco a uma baixa taxa de infusão; opção pela administração do fármaco pré-operatoriamente ou intra-operatoriamente em vez de pós-operatoriamente; e, no caso de se usar uma preparação oral, esta deve ser progressiva e com monitorização da sua concentração plasmática (Budd, 1999).

5. ENSAIO - O EFEITO DO TRAMADOL NA DOR DA DESCORNA COM PASTA CÁUSTICA EM VITELOS

Para que esta dissertação fosse possível, durante o estágio curricular foram realizados ensaios clínicos cujo objectivo era avaliar a eficácia do Tramadol, enquanto analgésico, administrado por via rectal ou endo-venosa, na dor da descorna com pasta em vitelos de uma exploração leiteira. Também foi assumido como objectivo perceber se existem efeitos secundários a esta administração e qual a dose ou via de administração mais adequada para este procedimento, nesta espécie animal. Isto, porque se trata de uma molécula que, em nosso conhecimento, nunca foi utilizada em bovinos, não havendo qualquer informação disponível sobre a mesma nesta espécie.

Vickers et al (2005) realizaram um trabalho que sugeriu que xilazina, por si só, um α 2-agonista dos adrenoreceptores, seria mais eficaz no controlo da dor da descorna com pasta cáustica em vitelos do que a própria anestesia local. Como o Tramadol é uma molécula que para além da sua acção a nível central, também induz analgesia através da via noradrenérgica, particularmente através dos receptores α 2 adrenérgicos, surgiu a ideia de que esta molécula talvez pudesse ter alguma eficácia na diminuição da dor após a descorna com pasta cáustica.

Apesar dos inúmeros esforços feitos pelas comissões de bem-estar e de toda a legislação existente, a preocupação com a dor e o bem-estar animal, não está entre as prioridades da maior parte dos produtores nos dias que correm. Na grande maioria das vezes, a prioridade recai sobre factores de índole prática e económica. Desta forma, pareceu-nos importante encontrar um método barato e facilmente exequível, como a administração rectal, para diminuir a dor dos vitelos quando submetidos a este procedimento.

5.1 Material e Métodos

As descornas foram realizadas numa exploração leiteira, situada na zona de Benavente, com um efectivo de 830 animais, 400 dos quais estão em ordenha. Nesta exploração, os vitelos permanecem nas maternidades durante três dias após o nascimento, altura em que transitam para um parque com uma área de aproximadamente 200m². Este é constituído por uma área coberta e uma área ao ar livre. Na área interior, existe uma zona de descanso forrada com palha; um alimentador automático que dispensa a cada vitelo a quantidade de leite que ele pode beber por dia, através da utilização de coleiras electrónicas; dois bebedouros; um recipiente com ração concentrada que os vitelos podem comer *ad libitum*. A área exterior é um parque de terra batida sem áreas de sombra.

Foi neste parque que foram realizadas as descornas do nosso ensaio. As descornas foram realizadas pelo trabalhador habitualmente encarregue por este procedimento na exploração e o método de realização é totalmente idêntico ao descrito no capítulo 3.2 da presente dissertação. Os vitelos são agarrados individualmente, é-lhes palpado o botão cornual, cortado o pelo que se encontra sobre o mesmo e em seu redor, e finalmente é-lhes aplicada uma fina camada (aproximadamente 2 mm de altura) de pasta cáustica sobre os botões cornuais. A pasta cáustica utilizada tem a seguinte composição: hidróxido de cálcio, 37% e hidróxido de sódio, 24,9% ("Dr. Naylor - Dehorning paste, Active Ingredients: Calcium hydroxide 37,8%; Sodium Hydroxide 24,9%").

A única diferença relativamente ao protocolo habitual que a exploração costuma empregar nas descornas, é que os animais não receberam uma injeção endovenosa de Flunixin-Meglumina (Fynadine ®) antes do procedimento, dado que foram tratados de acordo com os planos de tratamento do nosso ensaio.

A solução injectável de Tramadol utilizada foi Cloridrato de Tramadol, 100 mg/2ml, Labesfal® e os supositórios utilizados foram Tramadol Generis® 100mg (Anexos 3 e 4).

O estudo foi realizado durante vários dias com 52 vitelos da raça Holstein-Frisia seleccionados aleatoriamente de entre os animais que tinham a idade adequada para serem descornados em cada dia de ensaio. Os vitelos seleccionados foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo controlo (C), animais descornados mas sem qualquer tipo de tratamento; grupo simulação (SD), animais tratados como se fossem ser descornados, mas em vez de ser colocada a pasta cáustica sobre a base dos seus cornos, era-lhes passada uma espátula sem qualquer pasta; grupo tratamento (TR) (Tamp – Tramadol ampola, T1, T2, T3; Tinj – Tramadol injectável, T4, T5), animais descornados e tratados com Tramadol de acordo com o plano de administração apresentado na tabela 2.

Tabela 2 - Plano de administração de Tramadol aos grupos tratamento do ensaio.

Grupo		Tipo de administração
Tamp	T1	100mg de Tramadol inseridas na ampola rectal 30min antes da descorna.
	T2	100mg de Tramadol inseridas na ampola rectal 90min antes da descorna.
	T3	200mg de Tramadol inseridas na ampola rectal 90min antes da descorna.
Tinj	T4	2mg/Kg de Tramadol administrados IV (via endovenosa) 15min antes da descorna - 1,6 ml de solução injectável através da veia jugular.
	T5	4mg/kg de Tramadol administrados IV 15min antes da descorna - 3,2 ml de solução injectável através da veia jugular.

O número de animais pertencentes aos grupos que foram descornados bem como as médias das suas idades, estão esquematizadas na tabela 3.

Tabela 3 - Número de animais descornados durante o ensaio e média das suas idades.

Número de animais utilizados	Média das idades dos animais utilizados
40	19,22 dias

Em cada dia de ensaio, o produtor indicava quais os animais a serem descornados nesse dia e o nosso grupo de trabalho separava-os dos restantes animais do parque, levando-os para a parte interior do mesmo. Com uma cortina de pano opaco fazia-se uma separação física entre os dois espaços. Estes animais eram marcados com um número feito a tinta de spray, em ambos os flancos, que permitia mais tarde uma fácil identificação de cada animal. Uma pessoa escolhia então aleatoriamente que vitelos pertenciam a que grupos e introduzia o/os comprimido/s na ampola rectal ou administrava o Tramadol IV. No caso da administração rectal, a pessoa que introduzia o Tramadol certificava-se que o comprimido não saía da ampola rectal nos minutos após a administração.

A descorna era então realizada. Duas outras pessoas, cegas ao tratamento, cuja formação é a Medicina Veterinária e que possuem um conhecimento profundo sobre o comportamento natural dos vitelos, avaliavam o comportamento dos mesmos. Uma pessoa registava a frequência dos comportamentos considerados como indicadores de dor para este procedimento, e outra avaliava o nível de dor a que os animais estavam a ser submetidos, utilizando uma NSR, de 0 a 10, onde 0 correspondia a ausência de dor e 10 a dor máxima. Estas avaliações foram feitas durante 60 minutos, fraccionados em períodos de 15 minutos que começaram a contar a partir do momento em que a primeira descorna era realizada.

Os comportamentos indicativos de dor seleccionados para este estudo, foram os mesmos utilizados por Stilwell et al (2007) aquando da avaliação do efeito de três tipos de descorna sobre o cortisol plasmático e o comportamento de vitelas e estão apresentados na tabela 4.

Tabela 4 - Comportamentos registados para avaliar a dor dos vitelos descornados (adaptado de Stilwell et al, 2007).

Comportamentos avaliados	Descrição
Agitar a cabeça	Abanar a cabeça sem qualquer estímulo aparente (moscas, ou outros insectos).
Agitar as orelhas	Abanar as orelhas vigorosamente sem qualquer estímulo aparente (moscas ou outros insectos)
Pata ou Objecto	Tentar atingir a cabeça com um dos membros posteriores ou esfregar a cabeça contra a parede do parque, outro objecto ou outro vitelo.
Transições	Deitar-se e levantar-se muito rapidamente, não estando confortável em nenhuma das posições.

No final do ensaio, os dados foram tratados estatisticamente em duas fases.

Na primeira fase, os comportamentos registados em cada período de tempo foram analisados com o procedimento Genmod do programa Statistical Analysis System (SAS, 2006), com o objectivo de avaliar se havia diferenças nas frequências dos comportamentos entre animais dos 3 grupos: grupo controlo (C), grupo simulação (SD) e animais tratados (TR). O modelo de análise incluía apenas o efeito do grupo. Posteriormente, foram estimadas as médias dos quadrados mínimos e respectivos erros padrão, e testadas as diferenças entre as médias de cada grupo de animais, através do teste qui-quadrado.

Foi realizada uma segunda análise, semelhante à anterior, com o mesmo procedimento do programa SAS e idêntico modelo, mas considerando 2 grupos de animais tratados, tendo em conta a via de administração utilizada, perfazendo assim 4 grupos de animais (grupo controlo (C), grupo simulação (SD), animais tratados através de administração na ampola rectal (Tamp) e a animais tratados através de solução injectável (Tinj)) As médias dos quadrados mínimos do nível de dor foram estimadas segundo a respectiva interacção.

Na segunda fase, os níveis de dor atribuídos na NSR foram analisados com um modelo misto, através do Proc Mixed do programa SAS, com um modelo de análise que incluiu os efeitos fixos do grupo e do período e a interacção entre ambos os efeitos. O animal foi considerado como efeito aleatório. Após avaliado o nível de significância dos efeitos incluídos no modelo de análise, e como a interacção entre o tratamento e o período foi significativa para $P < 0.01$, estimaram-se as médias dos quadrados mínimos do nível de dor segundo a respectiva interacção.

5.2. Resultados

5.2.1 Resultados das frequências dos comportamentos observados

5.2.1.1 Agitar a cabeça

A média do número de vezes com que os animais agitaram a cabeça após a descorna não diferiu estatisticamente entre os grupos controlo e tratamento em qualquer dos períodos de observação, à excepção do período 15-30 minutos (min.). No entanto, os animais SD, agitaram significativamente menos vezes a cabeça do que qualquer um dos outros grupos, em todos os períodos de observação.

Nos primeiros trinta minutos de observação, os grupos TR e C, registaram uma maior frequência média deste comportamento, relativamente à frequência média que se registou nos últimos trinta minutos de observação. No entanto, esta diferença só foi estatisticamente significativa no período 15-30 min.. Neste, o grupo TR teve uma frequência média estatisticamente inferior ao mesmo grupo no período 0-15 minutos e estatisticamente superior ao mesmo grupo nos períodos 30-45 e 45-60 min. (Gráfico 1).

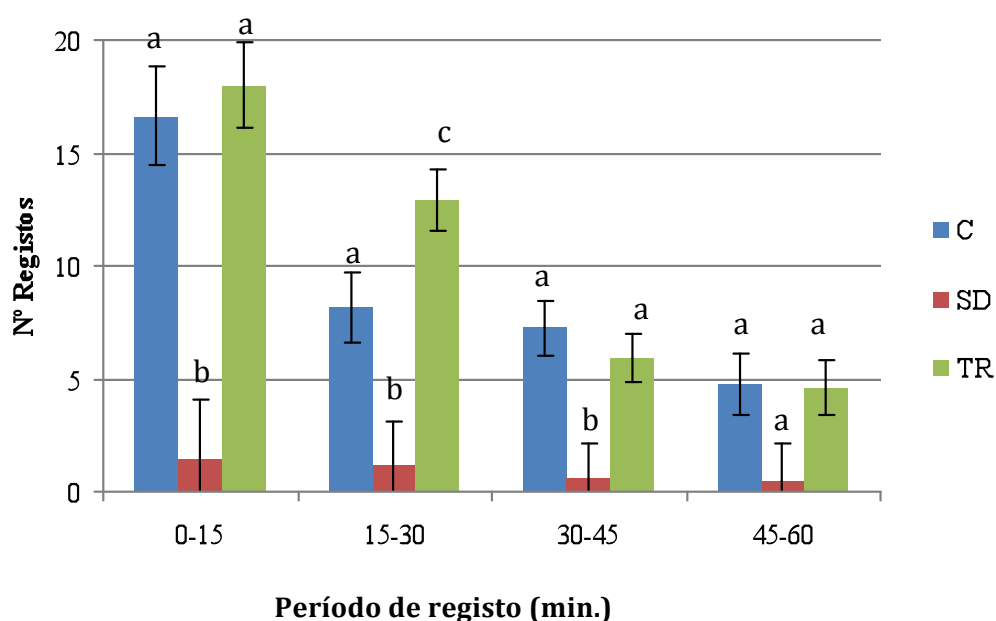
As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 5 e no gráfico 1.

Tabela 5 - Média (\pm Erro Padrão, EP) das frequências com que os três grupos de vitelos agitaram a cabeça nos períodos de observação estipulados.
(C- grupo controle; SD - grupo simulação; TR- grupo tratamento)

Período de observação (min.)	C	SD	TR
0-15	16,64 \pm 2,2	1,46 \pm 2,61	18 \pm 1,89
15-30	8,12 \pm 1,56	1,21 \pm 1,86	12,91 \pm 1,34
30-45	7,24 \pm 1,24	0,63 \pm 1,48	5,96 \pm 1,07
45-60	4,76 \pm 1,40	0,46 \pm 1,66	4,61 \pm 1,20

Gráfico 1 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registros do comportamento “Agitar a Cabeça” por tratamento e por período

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.1.2 Agitar as orelhas

O número de vezes que os animais agitaram as orelhas após a descorna, não diferiu estatisticamente entre os três grupos de vitelos, nos diferentes períodos de observação.

Nos primeiros trinta minutos de observação, os animais dos três grupos registraram uma frequência média deste comportamento inferior à frequência média desse comportamento para os trinta minutos finais de observação. No entanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

No período de observação 45-60 min., o grupo SD, teve uma média inferior deste comportamento, relativamente aos grupos C e TR, mas esta diferença também não foi estatisticamente significativa (Gráfico 2).

As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 6 e no gráfico 2.

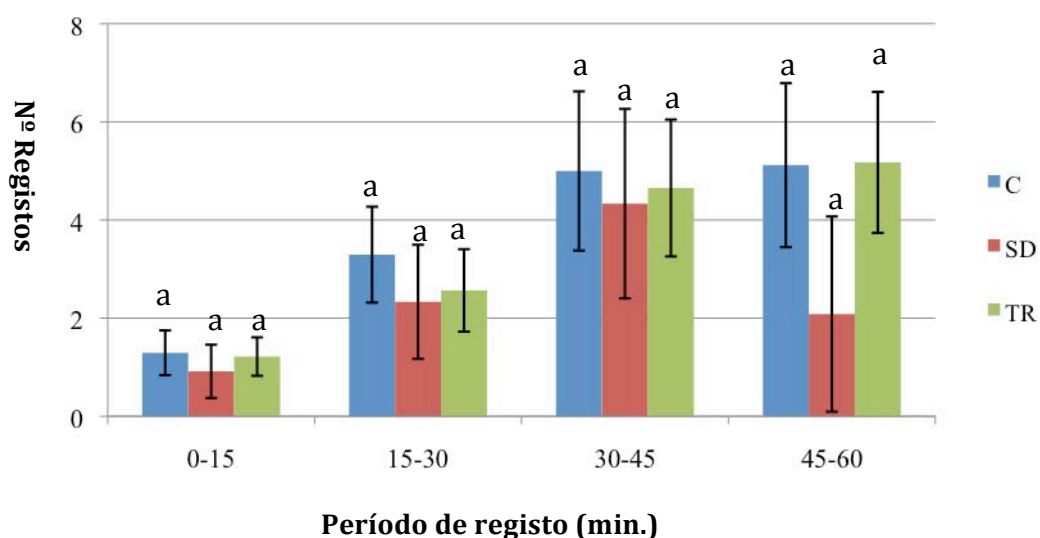
Tabela 6 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos agitaram as orelhas nos períodos de observação estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; TR- grupo tratamento)

Período de observação (min.)	C	SD	TR
0-15	1,29 \pm 0,46	0,92 \pm 0,54	1,22 \pm 0,39
15-30	3,29 \pm 0,98	2,33 \pm 1,16	2,56 \pm 0,84
30-45	5 \pm 1,62	4,33 \pm 1,93	4,65 \pm 1,39
45-60	5,12 \pm 1,67	2,08 \pm 1,99	5,17 \pm 1,44

Gráfico 2 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento “Agitar as orelhas” por tratamento e por período

C - grupo controlo; SD - grupo simulação; TR - grupo tratamento

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.1.3 Pata ou objecto

A média do número de vezes que os animais esfregaram com a cabeça nas paredes do parque ou em outro objecto ou vitelo, ou que tentaram atingir a cabeça com um dos membros posteriores, não diferiu significativamente entre os grupos TR e C em qualquer um dos períodos de observação. No entanto, o grupo SD obteve em todos os períodos de

observação, uma média deste comportamento significativamente inferior à dos grupos TR e C.

Os animais do grupo TR no período de observação 0-15 min., tiveram uma média de frequências superior à dos outros períodos de observação, contudo, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Gráfico 3).

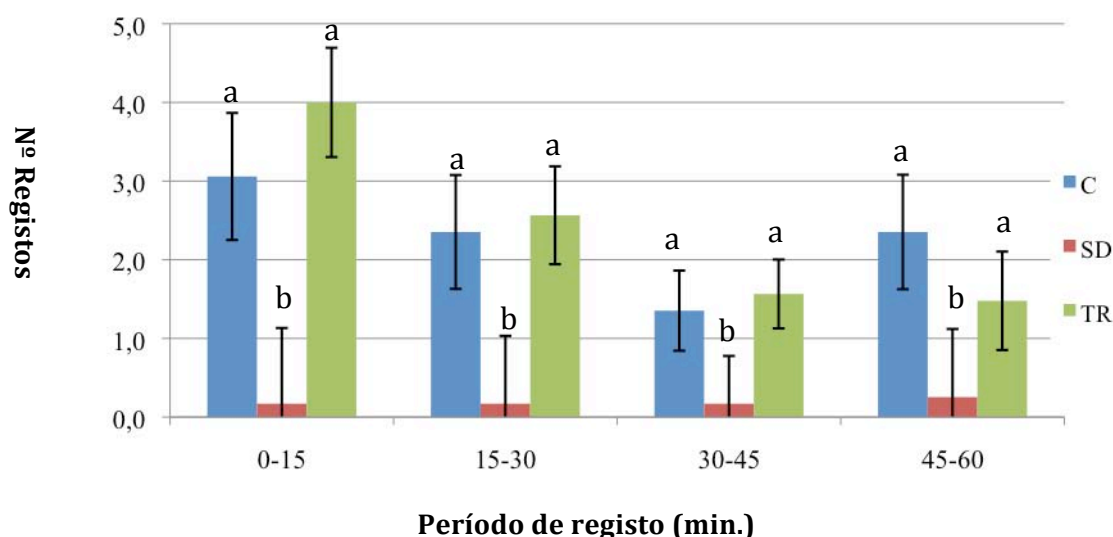
As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 7 e no gráfico 3.

Tabela 7 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos adoptaram o comportamento "pata ou objecto" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; TR- grupo tratamento)

Período de observação (min.)	C	SD	TR
0-15	3,06 \pm 0,81	0,17 \pm 0,96	4 \pm 0,69
15-30	2,35 \pm 0,72	0,17 \pm 0,86	2,56 \pm 0,62
30-45	1,35 \pm 0,51	0,17 \pm 0,61	1,56 \pm 0,44
45-60	2,35 \pm 0,73	0,25 \pm 0,86	1,48 \pm 0,62

Gráfico 3 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento "Pata ou objecto" por tratamento e por período
C - grupo controlo; SD - grupo simulação; TR - grupo tratamento

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.1.4 Transições

Nos período 15-30 min., as frequências médias deste comportamento entre os grupos C e TR não diferiram estatisticamente. No entanto, no mesmo período de observação, ambos os grupos apresentaram uma frequência média significativamente superior à do grupo SD.

No segundo período de observação o grupo SD teve uma frequência média de significativamente inferior à do grupo TR, mas não em relação ao grupo C. Neste mesmo período de tempo, o grupo C teve uma frequência média inferior à do grupo TR, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Nos dois últimos períodos de observação as frequências médias entre os três grupos de vitelos não diferiram estatisticamente.

A diferença entre as frequências médias para o grupo C em qualquer dos períodos não foi estatisticamente significativa. O grupo TR, no período 15-30 min, apresentou uma média estatisticamente inferior à do período 0-15 min. e estatisticamente superior à dos períodos 30-45 e 45-60 min. (Gráfico 4).

As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados no gráfico 4 e na tabela 8.

Gráfico 4 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento “Transições” por tratamento e por período
C - grupo controlo; SD - grupo simulação; TR - grupo tratamento
¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$

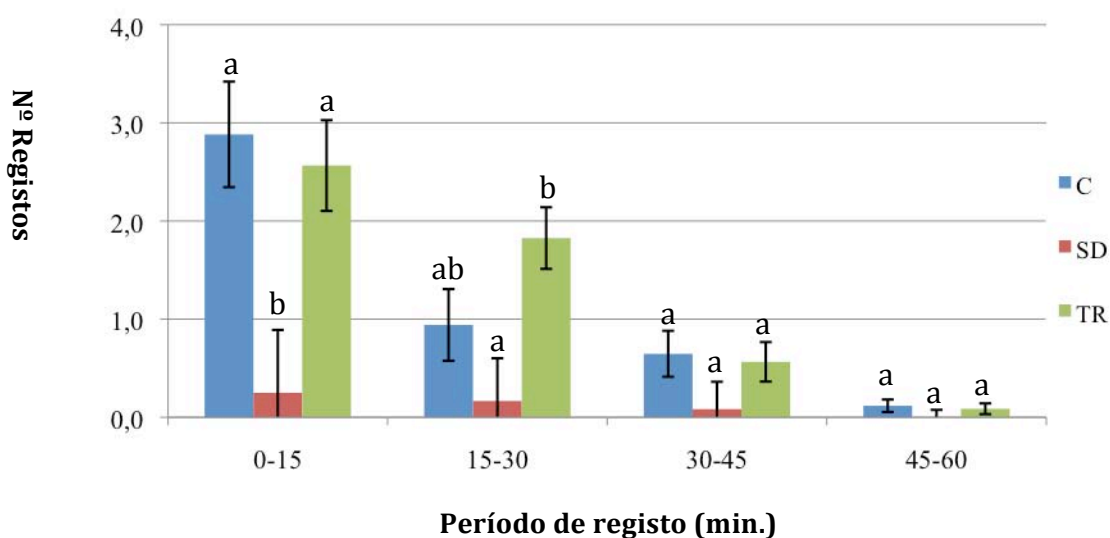


Tabela 8 - Média (\pm EP) das frequências com que os três grupos de vitelos adoptaram o comportamento "transições" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; TR- grupo tratamento)

Período de observação (min.)	C	SD	TR
0-15	2,88 \pm 0,54	0,25 \pm 0,64	2,56 \pm 0,46
15-30	0,94 \pm 0,36	0,17 \pm 0,43	1,83 \pm 0,31
30-45	0,65 \pm 0,23	0,08 \pm 0,28	0,56 \pm 0,20
45-60	0,12 \pm 0,06	00 \pm 0,08	0,09 \pm 0,05

5.2.2 Resultados das frequências dos comportamentos observados considerando a via de administração utilizada

A análise estatística anteriormente apresentada foi realizada sem ter em conta a via de administração utilizada: se foi introduzido um supositório de Tramadol na ampola rectal dos vitelos, ou se lhes foi administrada uma solução de Tramadol injectável na veia jugular.

Seguidamente apresentamos um novo tratamento dos dados, em que é feita a distinção do tipo de administração utilizado. Esta análise foi feita numa tentativa de perceber se a eficácia do Tramadol administrado em vitelos pode estar ou não relacionada com a via de administração utilizada.

5.2.2.1 Agitar a cabeça

Nos período de observação 0-15 min. não houve qualquer diferença estatisticamente significativa na frequência média com que os animais dos grupos C, Tamp e Tinj agitaram a cabeça. No entanto, a frequência média deste comportamento nos grupos C, Tamp e Tinj foi significativamente maior do que no grupo SD.

No período de observação 15-30 min. os animais do grupo Tamp registaram uma frequência média significativamente superior à dos animais do grupo Tinj. No entanto, a frequência média de registo deste comportamento nos animais C e nos animais Tinj foi estatisticamente igual.

Nos períodos de observação 30-45 e 45-60 min., os animais pertencentes aos grupos C e Tamp tiveram uma frequência média deste comportamento estatisticamente igual, que difere estatisticamente da frequência média registada pelos animais SD. Os animais tratados com Tinj, nestes dois últimos períodos, registaram uma frequência média que não difere significativamente de nenhum dos outros grupos de animais (Gráfico 5).

As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 9 e no gráfico 5

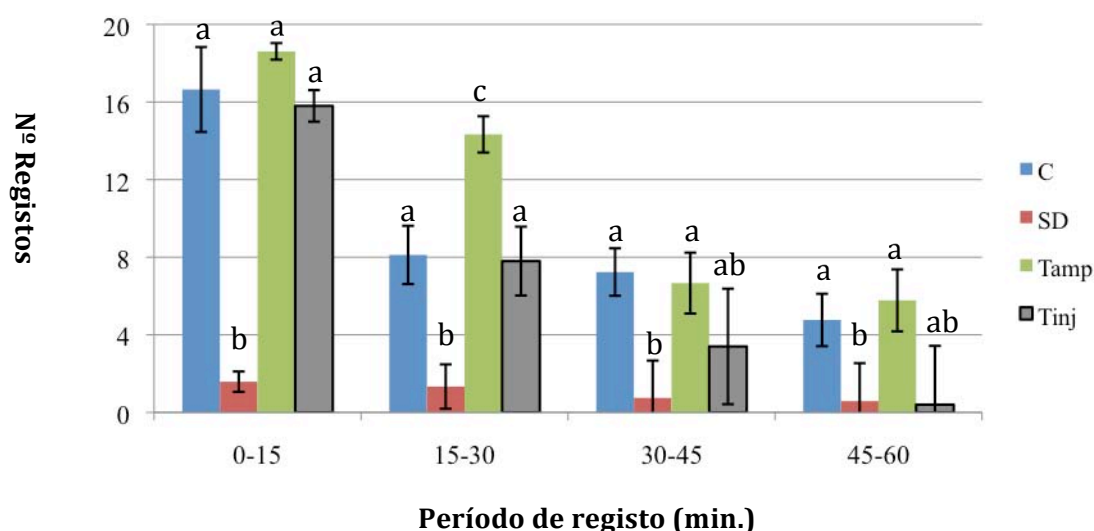
Tabela 9 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "agitar a cabeça" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp- grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa)

Período de observação (min.)	C	SD	Tamp	Tinj
0-15	16,65 \pm 2,19	1,58 \pm 2,60	18,61 \pm 2,12	15,8 \pm 4,03
15-30	8,12 \pm 1,50	1,33 \pm 1,79	14,33 \pm 1,46	7,8 \pm 2,77
30-45	7,24 \pm 1,22	0,75 \pm 1,46	6,67 \pm 1,19	3,4 \pm 2,26
45-60	4,76 \pm 1,35	0,58 \pm 1,61	5,78 \pm 1,31	0,4 \pm 2,49

Gráfico 5 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento "agitar a cabeça" por tratamento e por período

C - grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp - grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa.

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.2.2 Agitar as orelhas

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas frequências médias do comportamento "agitar as orelhas", em qualquer dos períodos de observação entre qualquer dos grupos considerados. Ainda assim, verificou-se, em termos numéricos, que a frequência média deste comportamento em qualquer dos grupos considerados, foi maior nos três últimos períodos de observação do que no primeiro. (Gráfico 6).

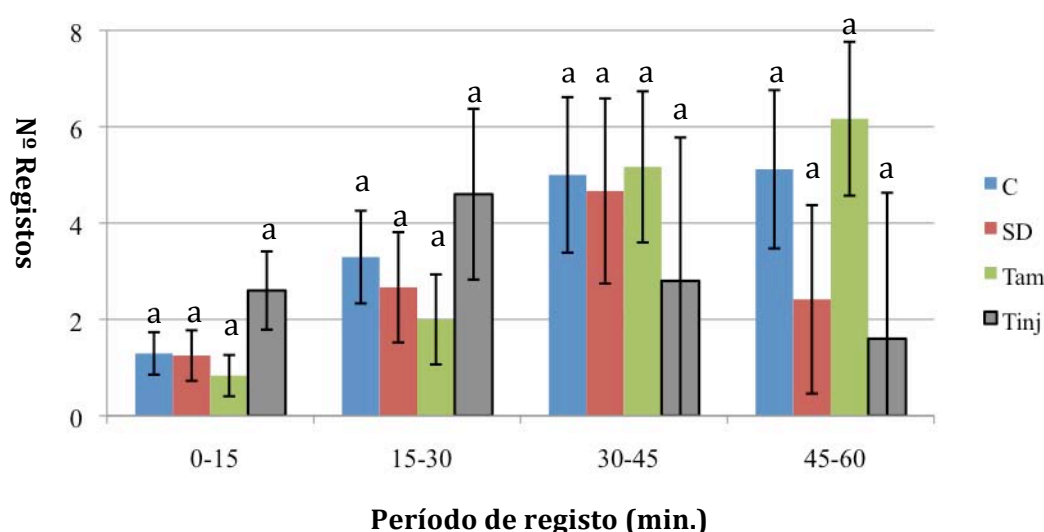
As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 10 e no gráfico 6.

Tabela 10 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "agitar as orelhas" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp- grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa)

Período de observação (min.)	C	SD	Tamp	Tinj
0-15	1,29 \pm 0,44	1,25 \pm 0,52	0,83 \pm 0,43	2,6 \pm 0,81
15-30	3,29 \pm 0,96	2,67 \pm 1,14	2 \pm 0,93	4,6 \pm 1,77
30-45	5 \pm 1,61	4,67 \pm 1,92	5,17 \pm 1,57	2,8 \pm 2,98
45-60	5,12 \pm 1,64	2,42 \pm 1,96	6,17 \pm 1,60	1,6 \pm 3,03

Gráfico 6 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento "agitar as orelhas" por tratamento e por período
C - grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp - grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa.

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.2.3 Pata ou objecto

No período de observação 0-15 min. os animais do grupo SD tiveram uma frequência média deste comportamento inferior à dos animais dos grupos C, Tamp e Tinj. No entanto, esta diferença só foi estatisticamente significativa entre os animais do grupo SD e os animais dos grupos C e Tamp. Os animais do grupo Tinj tiveram uma frequência média deste comportamento inferior à dos grupos C e Tinj, mas superior aos animais do grupo SD, contudo, nenhuma destas diferenças foi estatisticamente significativa.

No período de observação 15-30 min., os animais do grupo SD registaram uma média inferior à dos animais dos outros grupos. No entanto, as diferenças entre os diferentes grupos, só foram estatisticamente significativas, entre o grupo SD e os grupos C e Tamp, já que a frequência média deste comportamento entre os grupos SD e Tinj foi semelhante.

No período de observação 30-45 min., os animais dos grupos C, SD e Tamp registaram frequências médias deste comportamento que não diferiram estatisticamente entre si. No entanto, os animais do grupo Tamp registaram uma frequência média significativamente superior à frequência média registada pelos animais do grupo Tinj.

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas frequências médias do comportamento "pata ou objecto", no último período de observação entre qualquer dos grupos estudados (Gráfico 7).

As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados no gráfico 7 e na tabela 11.

Gráfico 7 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do número de registos do comportamento "pata ou objecto" por tratamento e por período

C - grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp - grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa.

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$

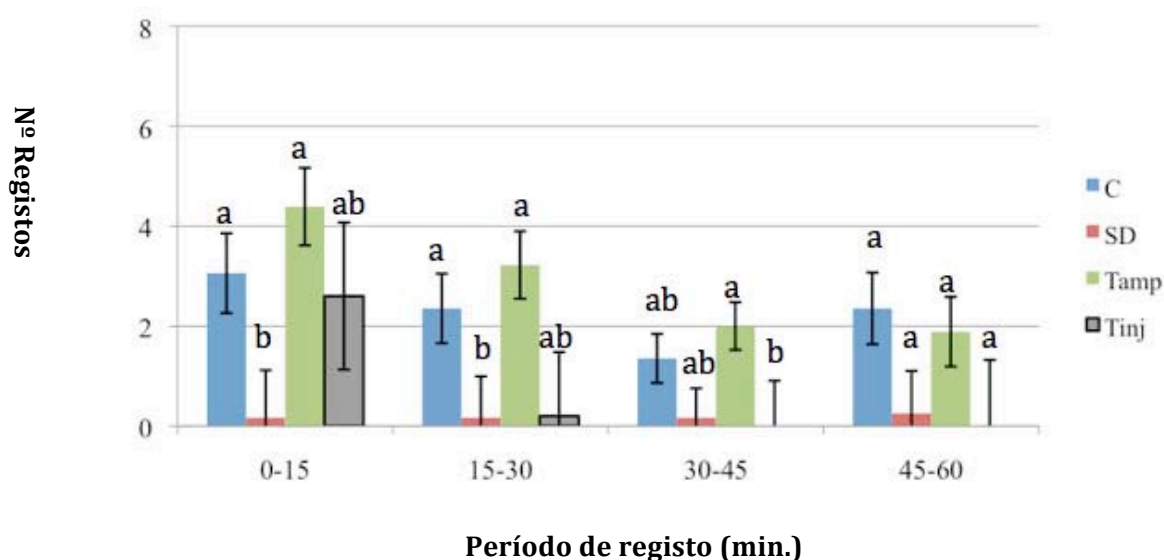


Tabela 11 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "pata ou objecto" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp- grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa)

Período de observação (min.)	C	SD	Tamp	Tinj
0-15	3,06 \pm 0,80	0,17 \pm 0,95	4,39 \pm 0,78	2,6 \pm 1,47
15-30	2,35 \pm 0,70	0,17 \pm 0,83	3,22 \pm 0,68	0,2 \pm 1,28
30-45	1,35 \pm 0,49	0,17 \pm 0,58	2 \pm 0,48	0 \pm 0,91
45-60	2,35 \pm 0,72	0,25 \pm 0,85	1,89 \pm 0,70	0 \pm 1,32

5.2.2.4 Transições

No período de observação 0-15 min. a frequência média do comportamento "transições" no grupo SD foi significativamente inferior à frequência média nos outros grupos de vitelos.

No segundo período de observação os animais do grupo Tamp registaram uma frequência média superior à dos animais dos restantes grupos. Esta diferença foi apenas estatisticamente significativa entre os grupos Tamp e os grupos C e SD.

Nos períodos de observação 30-45 e 45-60 min., as diferenças nas frequências médias não foram estatisticamente significativas entre os grupos. No entanto, no período de observação 30-45 min., podemos verificar que, em termos numéricos, as frequências médias em todos os grupos foram superiores às mesmas no período de observação 45-60 min. (Gráfico 8)

As médias e os erros padrão deste comportamento para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 12 e no gráfico 8.

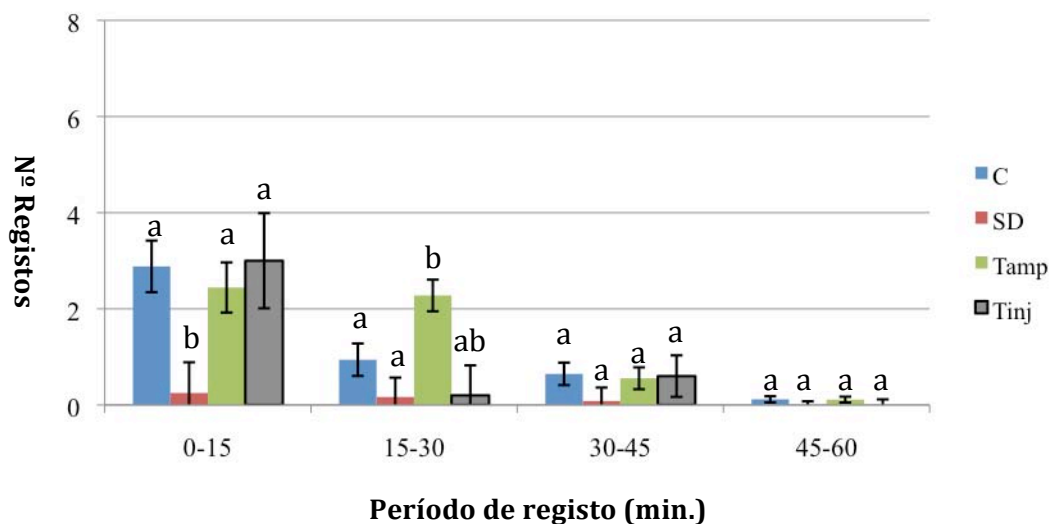
Tabela 12 - Média (\pm EP) das frequências com que os quatro grupos de vitelos adoptaram o comportamento "transições" nos períodos de tempo estipulados.
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp- grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa)

Período de observação (min.)	C	SD	Tamp	Tinj
0-15	2,88 \pm 0,54	0,25 \pm 0,64	2,44 \pm 0,52	3 \pm 0,99
15-30	0,94 \pm 0,34	0,17 \pm 0,40	2,28 \pm 0,33	0,2 \pm 0,62
30-45	0,64 \pm 0,23	0,08 \pm 0,28	0,56 \pm 0,23	0,6 \pm 0,43
45-60	0,12 \pm 0,06	0 \pm 0,08	0,11 \pm 0,06	0 \pm 0,12

Gráfico 8 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ ± EP do número de registros do comportamento “transições” por tratamento e por período

C - grupo controle; SD - grupo simulação; Tamp - grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa.

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.2.3 Resultados da avaliação do nível de dor segundo uma NSR

5.2.3.1 Nível de dor

Nos primeiros quinze minutos de observação, os animais do grupo SD tiveram um nível de dor médio, significativamente inferior ao dos animais dos outros grupos. Ao contrário, os animais do grupo Tinj. apresentaram um nível de dor médio, significativamente superior ao dos animais dos restantes grupos. Os animais dos grupos C e Tamp registaram um nível de dor médio, semelhante neste período.

Nos outros três períodos de observação os animais do grupo SD registaram um nível de dor médio, inferior ao dos animais dos outros grupos, sendo que esta diferença foi estatisticamente significativa. Os animais dos grupos C, Tamp e Tinj, nos mesmos períodos registaram níveis de dor médios que não diferiram estatisticamente entre si. (Gráfico 9)

As médias e os erros padrão do nível de dor avaliado para cada grupo em cada um dos períodos de estudo, são apresentados na tabela 13 e no gráfico 9.

Tabela 13 - Média (\pm EP) do nível de dor avaliado para os quatro grupos de vitelos nos períodos de tempo estipulados.

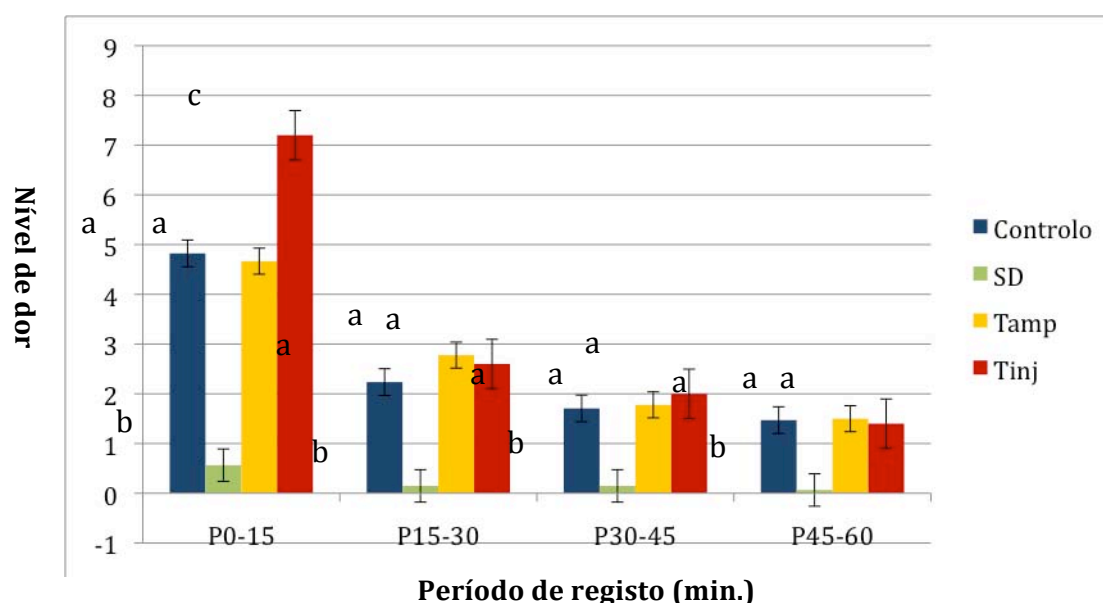
(C- grupo controlo; SD - grupo simulação; Tramamp- grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Traminj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa)

Período de observação (min.)	0-15	15-30	30-45	45-60
C	4,82 \pm 0,27	2,24 \pm 0,27	1,70 \pm 0,27	1,47 \pm 0,27
SD	0,56 \pm 0,33	0,15 \pm 0,33	0,15 \pm 0,33	0,06 \pm 0,33
Tramamp	4,67 \pm 0,26	2,78 \pm 0,26	1,78 \pm 0,26	1,5 \pm 0,26
Traminj	7,2 \pm 0,50	2,6 \pm 0,50	2 \pm 0,50	1,4 \pm 0,50

Gráfico 9 - Médias dos Quadrados Mínimos¹ \pm EP do nível de dor a que os animais foram submetidos por tratamento e por período

C - grupo controlo; SD - grupo simulação; Tamp - grupo tratado com Tramadol introduzido na ampola rectal; Tinj - grupo tratado com Tramadol injectável administrado pela via endovenosa.

¹ Médias no mesmo tempo com letras diferentes diferem significativamente para $P < 0.05$



5.3 Efeitos Secundários

Todos os ensaios realizados mostraram que não existem quaisquer reacções adversas à administração de Tramadol de acordo com os protocolos por nós utilizados. Durante o período de realização dos ensaios, foi pedido ao encarregado pelos vitelos que verificasse através do computador, se houve alguma alteração na quantidade de leite ingerido pelos vitelos antes e após as descornas, ou se eram notados alguns comportamentos estranhos

na ausência dos avaliadores, ou alguns sinais clínicos indicadores de patologia. Este não reportou qualquer alteração na quantidade de leite ingerido pelos vitelos, nem quaisquer alterações comportamentais ou clínicas.

5.4 Discussão

A divisão da análise estatística em três partes: uma avaliação inicial da frequência dos comportamentos de dor adoptados independentemente da via de administração utilizada; uma segunda avaliação destes mesmos comportamentos, tendo em conta a via de administração utilizada e uma terceira avaliação distinta, que se baseou na utilização de uma NSR sem distinguir o tipo de administração utilizada, visou uma resposta mais coerente à pergunta inicial a que nos propusemos responder: o Tramadol actua ou não como analgésico na dor dos vitelos após a descorna com pasta? Vamos portanto discutir os resultados tendo em conta esta divisão.

Na primeira fase da análise, os animais pertencentes ao grupo SD registaram sempre frequências médias bastante reduzidas. Todas elas inferiores às frequências médias dos animais pertencentes aos outros grupos. Isto sugere que, a manipulação a que os animais estão sujeitos aquando da realização deste procedimento, não é de facto dolorosa. Já que não é desencadeadora de um aumento na frequência de qualquer dos comportamentos estudados. Os comportamentos "Agitar a cabeça", "Pata ou Objecto" e "Transições" foram os que tiveram uma frequência média mais aumentada nos primeiros quinze minutos de avaliação, nos três grupos de vitelos, levando a crer que são os comportamentos mais relacionados com a dor aguda inicial que os animais sentem imediatamente após a colocação da pasta cáustica. No entanto, a administração de Tramadol não parece afectar o nível de dor porque: a frequência média dos comportamentos "Agitar a cabeça" e "Pata ou objecto" nos animais tratados com Tramadol foi superior à mesma nos animais não tratados e a frequência média dos comportamentos "Agitar as orelhas" e "Transições" nos animais tratados com Tramadol foi inferior à dos animais não tratados. O comportamento "Agitar as orelhas" apresenta em termos numéricos uma frequência média nos últimos trinta minutos de avaliação superior, relativamente aos períodos temporais anteriores, sugerindo que se pode tratar de um comportamento que surge como resposta a uma dor mais tardia, um incómodo que se mantém depois da dor aguda inicial se ter atenuado.

Seguidamente vamos discutir a avaliação estatística da frequência dos comportamentos observados, considerando a via de administração utilizada. Analisando os comportamentos "agitar a cabeça" e "pata ou objecto", verificamos que, em termos numéricos, as frequências médias destes, em todos os períodos de observação, são menores no grupo tratado com Tramadol injectável (Tinj) do que no grupo tratado com Tramadol rectal (Tamp). Apesar desta diferença não ser estatisticamente significativa, isto pode sugerir que a eficácia do

Tramadol administrado pela via rectal é duvidosa, já que, inclusivamente, as frequências médias para estes comportamentos em quase todos os períodos de observação nos animais pertencentes a este grupo (Tamp) foram superiores às mesmas no grupo controlo. Parece existir uma tendência indicativa de que a administração de Tinj pode ser benéfica na redução das frequências médias destes dois comportamentos, e consequentemente na diminuição da dor após este procedimento, já que, os animais tratados com Tinj registaram frequências médias menores, do que os animais C, descornados sem a administração de qualquer fármaco analgésico. Tal como se verificou na análise estatística anterior, os animais pertencentes ao grupo SD, registaram, em termos numéricos, uma frequência média destes dois comportamentos, inferior, aos animais dos outros grupos, o que volta a reforçar a ideia de que, não é a manipulação dos animais para este procedimento, que é dolorosa, é sim, a colocação da pasta cáustica na base do corno.

Quando estudamos o comportamento "agitar as orelhas" verificamos que, nos primeiros trinta minutos de análise, os animais tratados com Tinj registaram, em termos numéricos, uma frequência média deste comportamento, superior a todos os outros grupos de vitelos, mas que nos últimos trinta minutos de análise, estas frequências médias já são menores do que em qualquer dos outros grupos de vitelos. Este facto é difícil de explicar, já que, parece não haver qualquer eficácia deste composto administrado pela via endovenosa, havendo inclusivamente um aumento deste comportamento indicativo de dor nos trinta minutos que se seguem à sua administração, seguida de uma possível indicação de eficácia nos últimos trinta minutos de observação. Uma possível explicação para estes resultados, seria uma administração errada, por exemplo, perivascular do composto, ou a ocorrência de qualquer reacção adversa ao fármaco que se fizesse sentir nos primeiros tempos após a administração. No entanto, estas não nos parecem hipóteses plausíveis, já que este padrão de frequências médias não se verificou na avaliação dos outros comportamentos escolhidos, e também não foram observados outros sinais mais exuberantes nos animais, que pudessem sugerir a ocorrência de reacções adversas ou sinais locais devido a administração perivascular. Um facto Interessante que se verificou na análise deste comportamento, é que nos primeiros quinze minutos de observação, os animais SD tiveram em termos numéricos uma frequência média ligeiramente superior aos animais do grupo C e Tamp, contrariando um pouco a hipótese de que a manipulação dos vitelos não é dolorosa. Isto pode sugerir que a manipulação dos vitelos sem a colocação da pasta é incómoda e esse facto é traduzido por uma maior agitação das orelhas nos primeiros minutos após a mesma, o que vem de encontro à teoria por nós apresentada de que o comportamento "agitar as orelhas" reflecte mais um incómodo do que propriamente uma dor aguda.

Analizando o gráfico referente ao comportamento "transições" verificamos que, na fase inicial de observação, o grupo tratado com Tinj registou, em termos numéricos, uma

frequência média deste comportamento superior aos animais do grupo tratado com Tamp, sugerindo que a sua eficácia relativamente à via de administração rectal é diminuída. No entanto, no segundo período de observação, acontece o inverso, ou seja, o grupo tratado com Tinj, apresenta, em termos numéricos, uma frequência média deste comportamento inferior ao grupo tratado com Tamp e também à do grupo controlo, sugerindo que o composto pode até ser eficaz quando administrado sob esta via. Já no período de observação 30-45min os animais pertencentes ao grupo Tinj registaram, em termos numéricos, frequências médias superiores às do grupo Tamp, mas menores do que as do grupo C, levando a crer que aqui, a eficácia do composto é maior quando administrado na ampola rectal. O mesmo não aconteceu no último período de observação, em que os animais pertencentes ao grupo Tinj, tiveram, em termos numéricos, uma frequência média deste comportamento nula, tal como os animais pertencentes ao grupo SD.

Estudando a última análise estatística realizada, que tratou os dados da avaliação do nível de dor dos vitelos, segundo uma escala numérica (NSR), o que verificámos é que à excepção do primeiro período de observação, o nível de dor médio avaliado entre os grupos tratados com Tamp, Tinj e os grupos não tratados (C) não diferiu, pondo em causa a eficácia deste composto, independentemente da via de administração utilizada. Nos primeiros quinze minutos de avaliação, os animais tratados com Tinj registaram um nível numérico médio de dor significativamente superior ao dos animais dos outros grupos. Isto poderá talvez ser explicado mais uma vez por um efeito adverso que possa surgir imediatamente após a administração endovenosa do composto e que desapareça no segundo quarto de hora após a administração.

Numa tentativa de perceber se o Tramadol administrado endovenosamente, é responsável ou não por alguma reacção adversa que altere os comportamentos estudados e que possa provocar dor, realizámos um pequeno ensaio com apenas dois vitelos, em que administrámos na veia jugular, 3,2 ml de solução injectável de Tramadol sem os descornar posteriormente e registámos as frequências dos mesmos comportamentos que utilizámos durante todo o ensaio mãe. Os dados daqui retirados não foram tratados estatisticamente, no entanto o que se verificou foi uma frequência mais aumentada dos comportamentos, nos primeiros 15 minutos, com particular incidência para os comportamentos "agitar a cabeça" e "agitar as orelhas". Talvez a administração endovenosa de Tramadol, seja responsável por náuseas que se fazem sentir nos primeiros minutos após a absorção do composto, que se manifestam sob a forma destes dois comportamentos, mais frequentes, "agitar a cabeça" e "agitar as orelhas".

Apesar disto, nenhum dos dois animais apresentou quaisquer sinais de depressão cardio-respiratória, vômitos, obstipação ou de outros efeitos secundários, habitualmente associados à administração de Tramadol em humanos e em cães. Observou-se no entanto,

que nos primeiros minutos que se seguiram à administração, os animais pareceram ligeiramente apáticos e que, durante sessenta minutos após a administração do Tramadol, estes apresentaram tremores cutâneos muito frequentes sem a presença de qualquer estímulo aparente, como moscas. Este reflexo pode ser um efeito secundário decorrente da administração de Tramadol nesta espécie, que não está descrita nas outras espécies. Durante as avaliações realizadas para o ensaio "mãe" não se verificou a ocorrência deste efeito, mas ele pode ter existido na mesma, sem que os observadores o registassem, já que estavam condicionados para registar as frequências dos comportamentos previamente estipulados.

Os dois sistemas de avaliação utilizados neste ensaio apresentam vantagens e desvantagens em relação ao outro. O sistema de avaliação da dor através da utilização de uma escala numérica revelou-se mais simples de interpretar após o tratamento estatístico dos dados. Isto porque, apenas uma variável foi analisada entre os diferentes grupos criados, o nível de dor, não sendo necessária a comparação entre as diferentes variáveis existentes, como quando se utilizou o sistema de avaliação da dor através da frequência dos comportamentos registados. No entanto, é muito importante que o observador que esteja a atribuir um nível de dor aos animais, seja alguém com um conhecimento profundo do comportamento normal destes, e que consiga identificar todos os sinais, mesmo os mais subtils, de desconforto. Se não se tratar de um observador experiente, este deverá ter alguma formação prévia à avaliação. Desta forma, este sistema, torna a selecção dos observadores mais difícil de se realizar, ao contrário do que acontece quando se utiliza o registo de comportamentos estipulados, em que não é necessária qualquer formação prévia para que o observador seja capaz de registar os comportamentos estipulados.

Este segundo sistema, apesar de mais objectivo, torna-se mais difícil de interpretar. Como existem diferentes comportamentos registados e a avaliação deve ser conjunta, é difícil chegar a uma conclusão depois de todos os dados estarem tratados estatisticamente. Para além disso, é possível que os diferentes comportamentos escolhidos para registar sejam indicativos de diferentes níveis de dor, e dessa forma, a simples determinação da frequência com que ocorreram pode não ser a forma mais fidedigna de determinar o nível de dor a que os animais estão a ser submetidos durante o procedimento.

Relativamente à exequibilidade dos dois sistemas quando postos em prática, ambos se revelaram bastante fáceis de utilizar. Dois observadores experientes não tiveram dificuldade em determinar o nível de dor dos animais utilizando a NSR ou em registar o número de comportamentos que se pretendiam. No entanto, tanto um sistema como o outro, são viáveis apenas quando o número de animais a observar é relativamente reduzido, sendo necessária a colaboração de mais observadores quando o número de animais em estudo é

maior. Se isto acontecesse, os resultados iriam ter variações provocadas pela variabilidade entre observadores.

5.5 Conclusões

A descorna com pasta cáustica é um procedimento doloroso. Com base nos resultados de observação de parâmetros comportamentais, percebemos que esta se faz sentir logo a partir do momento em que a pasta é colocada na base do corno e que dura, pelo menos até sessenta minutos após a realização do procedimento. Os resultados que obtivemos no nosso ensaio, acerca do benefício ou não da administração de Tramadol, permitiram-nos concluir que o Tramadol administrado sob a forma de supositório nas doses de 100mg e 200mg ou sob a forma de ampola injectável administrada na veia jugular nas doses de 2mg/kg e 4mg/kg não é eficaz no controlo da dor após a descorna com pasta cáustica. Existem alguns comportamentos que em determinados períodos parecem indicar que o Tramadol poderá ser eficaz, mas estes não são consistentes com os resultados de outros comportamentos ou dos mesmos, noutros períodos de observação.

Os dois métodos de avaliação da dor utilizados no ensaio, apesar de diferentes, revelaram-se igualmente eficazes a determinar a dor a que os vitelos estavam a ser submetidos durante a descorna,

Mais estudos serão necessários, para se chegar a uma conclusão fidedigna sobre a eficácia desta molécula em bovinos. Seria importante perceber quais os metabolitos que se produzem após a administração desta molécula em vitelos, quais as vias de metabolização existentes, para melhor perceber a forma de actuação do composto. Parece-me também que seria extremamente útil realizar um ensaio semelhante ao por nós realizado, mas que utilizasse outras estratégias para avaliação da dor dos vitelos, como por exemplo a medição do cortisol plasmático e das frequências cardíacas antes e depois da realização do procedimento.

BIBLIOGRAFIA

- American Veterinary Medical Association (2010). *Welfare Implications of the Dehorning and Disbudding of Cattle*. Washington: AMVA.
- Anderson, D.E. & Muir, W.W. (2005). Pain Management in Ruminants. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 21, 19-31.
- Baars, B. J. (2004). Subjective experience is probably not limited to humans: The evidence from neurobiology and behavior. *Consciousness and Cognition*, 14, 7-21.
- Bengtsson, B., Menzel, A., Holtenius, P. & Jacobsson, S.-O. (1996). Cryosurgical dehorning of calves: a preliminary study. *Veterinary Record*, 138, 234-237.
- Benson, G.J. (2004). Pain in Farm Animals: Nature, Recognition, and Management. G. J. Benson & B. E Rollin, *The Well-Being of Farm Animals: Challenges and Solutions*. Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Broom, D.M. & Zanella, A.J. (2004) Brain measures which tell us about animal welfare. *Animal Welfare*, 13S, 41 - 45.
- Budd, K. (1999). The role of Tramadol in acute pain management. *Acute Pain*, 2, 189-196.
- Buffalari, A., Adami, C., Angeli, G. & Short, C.E. (2007). Pain Assessment in Animals. *Veterinary Research Communications*, 31, 55-58.
- Coetzee, J.F., Lubbers, B.V, Toerber, S.E, Gehring, R., Thomson D.U., White B.J., & Apley M.D. (2007). Plasma concentrations of substance P and cortisol in beef calves after castration or simulated castration. *American Journal of Veterinary Research*, 69, 751-762.
- Conzemius, M.G., Hill, C.M., Sammarco, J.L. & Perkowski, S.Z. (1997). Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210, 1619-1622.
- Dellmann, H.-D. & McClure, R.C. (1986). Sistema Nervoso do Ruminante. In S. Sisson. & J.D. Grossman *Anatomia dos Animais Domésticos*, (5ª Ed). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- Edwards B. (2001). Regional anaesthesia techniques in cattle. *In Practice*. 23, 142-149.
- Farm Animal Welfare Council (2009). Farm Animal Welfare Council: Five Freedoms. Acedido em Maio, 17, 2010, disponível em: <http://www.fawc.org.uk/freedoms.htm>.
- Faulkner, P.M. & Weary, D.M. (2000). Reducing Pain after Dehorning in Dairy Calves. *Journal of Dairy Science*, 87, 2037-2041.
- Federação dos Veterinários da Europa (não sei o ano). *Código de Boas Práticas Veterinárias*. Brussels: FVE.
- Firth, A.M. & Haldane, S.L. (1999). Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 651-659.
- Fonda, D. (2007). Pathophysiology of Animal Pain: An Update. *Veterinary Research Communications*. 31, 49-54.

- Giorgi, M., Saccomanni, G., Lebkowaska-Wieruszewska, B. & Kowaski, C. (2009). Pharmacokinetic evaluation of Tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. *The Veterinary Journal*, 180, 253-255.
- Giorgi, M., Soldani, G., Manera, C., Ferrarini, P., Scorbini, M. & Saccomanni, G. (2007). Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1, M2 and M5 in horses Following Intravenous, Immediate Release (Fasted/Fed) and Sustained Release Single Dose Administration. *Journal of Equine Veterinary Science*, 27, 481-488.
- Gougoulis, D.A., Kyriazakis, I. & Fthenakis, G.C. (2010). Diagnostic significance of behaviour changes of sheep. *Elsevier: Small Ruminant Research*. Acedido em Maio, 25, 2010, disponível em: http://elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/503317/description#description.
- Graf, B. & Senn, M. (1999). Behavioural and physiological responses of calves to dehorning by heat cauterization with or without local anaesthesia. *Applied Animal Behaviour Science*, 62, 153-171.
- Grøndahl-Nielsen, G., Simonsen, H.B., Lund, J.D. & Hesselholt, M. (1999). Behavioural, Endocrine and Cardiac Responses in Young Calves Undergoing Dehorning Without and With Use of Sedation and Analgesia. *The Veterinary Journal*, 158, 14-20.
- Grubb, T. (2010). Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. *Topics in Companion Animal Medicine*. 25, 45-52.
- Hammond, B., Sidebotham, D.A., & Anderson, B.J. (2003). Aspects of Tramadol and ondansetron interactions. *Acute Pain*, 5, 31-34.
- Hellyer, P.W, Robertson, S.A & Fails, A.D (2007). Pain and its management. In W.J. Tranquilli, J.C. Thurmon, K. A. Grimm, *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, (4th ed). Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Holton, L.L., Scott, E.M., Nolan, A.M., Reid, J., Welsh, E. & Flaherty, D. (1998). Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212, 61-66.
- Ide, S., Minami, M., Ishihara, K., Uhl, G.R, Sora, I. & Ikeda, K. (2006). Mu-opioid receptor-dependent and independent components in effects of Tramadol. *Neuropharmacology*, 51, 651-658.
- Irwin, J Walker, B (2008). Primary industries Agriculture: Dehorning cattle. Acedido em Maio, 26, 2010, disponível em: <http://www.agric.nsw.gov.au/reader/beefmanage/a024.htm>
- Klaumann, P.R, Wouk, A.F.P.F & Sillas, T. (2008). Patofisiologia da dor, *Archives of Veterinary Science*, 13, 1-12.
- McMeekan, C.M., Mellor, D.J., Stafford, K.J., Bruce, R.A. & Gregory, N.G. (1998). Effects of local anaesthesia of 4 to 8 hours duration on the acute cortisol response to scoop dehorning in calves. *Australian Veterinary Journal*, 74, 281-285.
- Meischke, H.R.C., Ramsay, W.R. & Shaw, F.D. (1974). The Effect of Horns on Bruising in Cattle. *Australian Veterinary Journal*, 50, 432-434.

- Merskey H. (1979) Pain terms: a list with definitions and a note of usage. Recommended by the International Association for the Study of Pain (IASP) Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6: 249-252.
- Milligan, B.N., Duffield, T. & Lissemore, K. (2004). The utility of ketoprofen for alleviating pain following dehorning in young dairy calves. *Canadian Veterinary Journal*, 45, 140-143.
- Molony, V. & Kent, J.E. (1997). Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of Animal Science*, 75, 266-272.
- Moore, N.D. (2009). In search of an ideal analgesic for common acute pain. *Acute pain*, 11, 129-137.
- Morton, D.B. & Griffiths, P.H.M. (1985). Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Veterinary Record*, 116, 431-436.
- Murrel, J.C. & Johnson, C.B. (2006). Neurophysiological techniques to assess pain in animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29, 325-335.
- Myers, D. (2005). Tramadol. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 14, 284-287.
- Paul-Murphy, J. (2004). The need for a cross-species approach to the study of pain in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224, 692-697.
- Price, J., Marques, J.M. & Welsh E.M. (2002). Pilot epidemiological study of attitudes towards pain in horses. *Veterinary Record*, 151, 570-575.
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Current Opinion in Neurobiology*. 12, 195-204.
- Ramsey, I. (2008). *Small Animal Formulary*. (6th Edition). England: British Small Animal Veterinary Association.
- Scherrer, G., Imamachi, N., Cao, Y., Contet, C., Mennicken, F., O'Donnell, D., Kieffer, B.L. & Basbaum, A.I. (2009). Dissociation of the Opioid Receptor Mechanisms that Control Mechanical and Heat Pain. *Cell*, 137, 1148-1159.
- Skarda, R.T. & Tranquilli, W.J. (2007). Local and Regional Anesthetic and Analgesic Techniques: Ruminants and Swine. In W. J. Tranquilli, J.C. Thurmon & K.A. Grimm, *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4^a Ed). Iowa, USA: Blackwell Publishing.
- Sousa, A.B., Santos, A.C.D., Schramm, S.G., Porta, V., Rniak, S.L.GO', Florio, J.C. & Spinosa, H.D.S. (2007). Pharmacokinetics of Tramadol and o-desmethylTramadol in goats after intravenous and oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 45-51.
- Stafford, K. J. & Mellor, D.J. (2005). Dehorning and Disbudding distress and its alleviation in calves. *The Veterinary Journal*, 169, 337-349.
- Stilwell, G. (2005). Dor em animais - extrapolação e antropomorfismo. *Medicina Veterinária*, 61, 4-8.
- Stilwell, G., Carvalho, R.C., Lima, M.S & Broom, D.M. (2009). Effect of caustic paste disbudding, using local anaesthesia with and without analgesia, on behaviour and cortisol of calves. *Applied Animal Behaviour Science*. 116, 35-44.

- Stilwell, G.G., Lima, M.S. & Broom, D.M. (2007). Comparação do efeito de três métodos de descorna sobre o comportamento e o cortisol plasmático de vitelas. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 102, 281-288.
- Stilwell, G.T. (2009). *Pain evaluation and control after routine interventions in cattle*. Dissertação de Doutoramento em Ciências Veterinárias. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa.
- Sutherland, M.A., Mellor, D.J., Stafford, K.J., Gregory, N.G., Bruce, R.A. & Ward, R.N. (2002). *Australian Veterinary Journal*, 80, 165-167.
- Sylvester, S.P, Stafford, K.J., Mellor, D.J., Bruce, R.A & Ward, R.N. (1998). Acute cortisol responses of calves to four methods of dehorning by amputation. *Australian Veterinary Journal*, 76, 123-126.
- Sylvester, S.P, Stafford, K.J., Mellor, D.J., Bruce, R.A & Ward, R.N. (2004). Behavioural responses of calves to amputation dehorning with and without local anaesthesia. *Australian Veterinary Journal*, 82, 697-700.
- Taddio, A., O'Brien, L., Ipp, M., Stephens, D., Goldbach & M., Koren, G. (2009). Reliability and validity of observer ratings of pain using the visual analog scale (VAS) in infants undergoing immunization injections. *Pain*, 147, 141-146.
- Taschke, A.C. & Folsch D.W (1997). Ethological, physiological and histological aspects of pain and stress in cattle when being dehorned. *Tierärztliche Praxis*, 25, 19-27 (Abstract).
- Tracey, I. & Mantyh P.W. (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55, 377-391.
- Trunkfield, H.R, Broom, D.M (1990). The welfare of calves during handling and transport. *Applied Animal Behaviour Science*, 28, 135 - 152.
- Turturro, M.A., Paris, P.M. & Larkin, G.L. (1998). Tramadol Versus Hydrocodone-Acethaminophen in Acute Musculoskeletal Pain: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Annals of Emergency Medicine*, 32:2, 132-143.
- Van, B.E. (1995). Neuroendocrine integration of stress and significance of stress for the performance of farm animals. *Applied Animal Behaviour Science*, 44, 219-227.
- Van, B.E, Dobson H., & Prunier A. (2007). Stress, behaviour and reproductive performance in female cattle and pigs. *Hormones and Behavior*, 52, 130-138.
- Vettorato, E., Zonca, A., Isola, M., Villa, R., Gallo, M., Ravasio, G., Beccaglia, M., Montesissa, C. & Cagnardi, P. (2010). Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural Tramadol in dogs. *The Veterinary Journal*, 183, 310-315.
- Vickers, K.J., Niel, L., Kiehlbauch, M, & Weary, D.M. (2005). Calf Response to Caustic Paste and Hot-Iron Dehorning Using Sedation With and without Local Anesthetic. *Journal of Dairy Science*, 88, 1454-1459.
- Viñuela-Fernández, I. Jones, E, Welsh, E. M. & Fleetwood-Walker, S.M. (2007). Pain mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals, *The Veterinary Journal*, 174, 227-239.

Welsh, E.M., Gettinby, G. & Nolan, A.M. (1993). Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *American Journal of Veterinary Research*, 54, 976-983.

ANEXOS

ANEXO 1

Possíveis etiologias para a dor crónica neuropática

Trauma
Reparação de hérnia inguinal
Fracturas Pélvicas
Compressão dos nervos dos membros
Amputação
Lesões lombo-sagradas
Lesão da medula Espinal
Hérnias discais intervertebrais
Mielopatias fibrocartilgíneas endógenas
Discoespondilites
Osteomielite vertebral
Poliradiculoneurite
Diabetes neuropática
Tumores do Sistema Nervoso Central
Lesões congénitas ou de desenvolvimento
Doença Inflamatória Intestinal
Pancreatite
Doença Tromboembólica
Remoção cirúrgica da unha
Avulsões do plexo braquial
Síndrome da Cauda Equina
Laminite

Adaptado de Grubb, T (2010)

ANEXO 2

Classificação dos procedimentos de "dehorning" e "disbudding" de acordo com a severidade.

Classificação	Procedimento	Como se debateram	Comportamentos observados após o procedimento	Resposta do cortisol
6	Descorna por amputação + cauterização da ferida	Durante a amputação e a cauterização		Marcada (75%) ^a
5	Descorna por amputação	Durante a amputação	6 - 8 horas: aumento de AO, ACa, AC, ruminação reduzida; 24 - 48 horas: Ruminação reduzida Ingestão de alimento reduzida.	Marcada (100%)
4	Descorna por amputação precedida de AL ^b	Nenhuma/Pouca	2 - 4 horas: semelhante aos animais controlo; 2 - 6 horas: irrequietos	Marcada (100%) ^a e atrasada; Marcada (100%) e atrasada
4	Descorna por amputação precedida por sedação com xilazina	Nenhuma		
3	Descorna por amputação precedida de sedação com xilazina e de AL ^b	Nenhuma		Marcada (100%) e atrasada
3	Descorna com pasta cáustica	Durante o procedimento	0 - 4 horas: aumento AC, irrequietos; menor higiene	Maior do que com o ferro quente
3	Descorna com o ferro quente	Durante o procedimento	0 - 2 horas: aumento AC	Moderada (55%) ^a
2	Descorna com pasta cáustica precedida de AL ^b	Nenhuma/Pouca	0 - 4 horas: mais do que quando se usou descorna com ferro quente + AL	Menor do que quando se usou descorna com ferro quente + AL
2	Descorna com ferro quente precedida de	Nenhuma/Pouca	0 - 2 horas: semelhante aos	Moderada (55%) ^a

	AL ^b		animais controlo	
2	Descorna por amputação precedida por AINE	Durante a amputação		Suave (35%) ^a
1	Descorna por amputação precedida por AL ^b + AINE	Nenhuma/Pouca	0 - 6 horas: semelhante aos animais controlo	Muito suave (25%) ^a
1	Descorna por amputação precedida por AL ^b e seguida de cauterização da ferida	Nenhuma/Pouca		
1	Descorna com ferro quente precedida por AL ^c	Nenhuma/Pouca	0 - 4 horas: semelhante aos animais controlo	Muito suave (?)
1	Descorna com ferro quente precedida por sedação com xilazina, AL e com administração de ketoprofeno antes e depois do procedimento	Nenhuma	0 - 24 horas: baixa incidência de AC e AO	
1	Animais controlo não tratados			Muito suave (20%) ^a

AO, agitar a orelha; ACa, agitar a cauda; AC, agitar a cabeça; AL, anestesia local

^a Percentagem da resposta de cortisol aguda à descorna em cada estudo.

^b Injectado na região do nervo cornual em cada botão cornual.

^c Injectado na região do nervo cornual e em redor da base de cada botão cornual (Graff and Senn, 1999) (?) Percentagem não conhecida.

Adaptado de Stafford e Mellor, 2005.

ANEXO 3

TRAMADOL LABESFAL® 100 mg Sol. Inj. MG

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cloridrato de Tramadol 50 mg/ml – ampolas de 2 ml.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Prevenção e tratamento da dor moderada ou severa, nomeadamente: dor do pós operatório, dor do trabalho de parto, dor do enfarte agudo ou do miocárdio, dor traumática e dor oncológica.

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Tal como com outros medicamentos analgésicos, a posologia deve ser adaptada à intensidade da dor e à resposta clínica de cada doente. O Tramadol pode ser injectado por via sub-cutânea, intramuscular ou endovenosa, podendo ser diluído em solução para perfusão.

Doentes com dor intensa: Administrar uma dose de ataque de 100 mg. Durante a 1ª hora podem ser administradas doses complementares de 50 mg cada 10 a 20 minutos, não ultrapassando a dose total de 250 mg. Posteriormente, administrar 50 ou 100 mg cada 4 a 6 horas sem ultrapassar a dose total diária de 600 mg. Na maioria dos casos 400 mg/dia são suficientes.

Doentes com dor moderada: Administrar 50 ou 100 mg durante a 1ª hora.

Indivíduos com idade superior a 75 anos: O intervalo entre as doses deverá ser aumentado.

Indivíduos com insuficiência hepática: Reduzir a dose unitária para metade ou aumentar o intervalo entre as doses para o dobro (cada 12 horas).

Indivíduos com insuficiência renal grave: Aumentar para o dobro o intervalo entre as doses (cada 12 horas para um depuração de creatinina < 30 ml/min.).

Evitar a administração de cloridrato de Tramadol em doentes com depuração de creatinina < 10 ml/min.

CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida ao Tramadol
- Intoxicação aguda ou sobredosagem com substâncias depressoras do sistema nervoso central (álcool, hipnóticos, outros analgésicos, etc.)
- Tratamento simultâneo ou recente (interrupção à menos de 15 dias) com IMAO.
- Insuficiência respiratória severa.
- Insuficiência hepatocelular grave.
- Epilepsia não controlada com medicação

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Advertências: A utilização prolongada de cloridrato de Tramadol pode conduzir a dependência. Nos doentes predispostos, o tratamento deve ser feito sob vigilância médica. O Tramadol não deve ser utilizado como substituto durante o desmame das toxicomanias.

Precauções de utilização: Quando se ultrapassa a dose recomendada pode ocorrer insuficiência respiratória.

O Tramadol deve ser utilizado com precaução nos doentes com hipersensibilidade aos opiáceos e com antecedentes de epilepsia, assim como nos doentes com hipertensão intracraniana.

INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

A associação do cloridrato de Tramadol com os inibidores da MAO está contra-indicada devido à potenciação dos efeitos noradrenérgicos.

O álcool potencia os efeitos sedativos do cloridrato de Tramadol.

A carbamazepina e outros indutores enzimáticos aceleram o metabolismo do Tramadol diminuindo as taxas plasmáticas e a sua semi-vida podendo ocorrer diminuição da intensidade e da duração do efeito analgésico.

Da associação com outros medicamentos depressores do SNC (analgésicos e antitússicos derivados da morfina, sedativos anti-histaminicos H1, barbitúricos, benzodiazepinas, outros ansiolíticos, neurolépticos, clonidina e outros do mesmo grupo), resulta potenciação dos efeitos depressores centrais.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os efeitos indesejáveis mais comuns são: náuseas, vômitos, sonolência, cefaleias, vertigens, sedação, secura da boca e obstipação.

Mais raramente pode ocorrer dor abdominal, rash, astenia, euforia e alterações menores da visão.

APRESENTAÇÃO E PREÇOS

	P.V.P. (c/ IVA)	R. Geral (37%)		R. Especial (100%)	
		Estado	Utente	Estado	Utente
5 ampolas	€ 4,70	€ 1,74	€ 2,96	€ 4,70	€ 0,00

Medicamento sujeito a receita médica.

Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.

ANEXO 4

TRAMADOL GENERIS® 100 mg Sup. MG

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Composição por supositório:

Tramadol(DCI) Cloridrato..... 100,0 mg

Excipientes q.b.p..... 1 supositório

FORMA FARMACÊUTICA

Supositórios. Caixas com 5 supositórios.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O Tramadol está indicado na prevenção e no tratamento da dor moderada ou grave, de carácter agudo, sub-agudo ou crónico:

- dor do pós-operatório
- dor do trabalho de parto
- dor do enfarte agudo do miocárdio
- dor traumática
- dor oncológica

POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

A dose unitária de *TRAMADOL GENERIS* supositórios é de 100 mg. Normalmente não é necessário exceder 4 supositórios nas 24 horas. A posologia deve ser adaptada à gravidade da dor e à sensibilidade do doente. Na maioria dos casos 400 mg/dia são suficientes.

De uma maneira geral, deve escolher-se a dose analgésica mais pequena. Não se devem exceder doses diárias de 400 mg em princípio activo, excepto em circunstâncias clínicas especiais. No entanto doses de 800 mg/dia no pós-operatório, ou mesmo superiores em casos de dor oncológica, são bem tolerados.

Adultos. A dose inicial é normalmente 50- 100 mg, duas vezes ao dia, de manhã e à noite. Esta dose pode ser aumentada até 150-200 mg duas vezes de acordo com a gravidade da dor. Se for necessário tratamento prolongado da dor com Tramadol, devido à natureza e gravidade da doença, deve ser feita uma reavaliação periódica do quadro clínico (se necessário com pausas no tratamento) de modo a decidir-se pela necessidade ou não de continuar a terapêutica com Tramadol.

Doentes idosos: Dosear como para os adultos; deve ter-se no entanto em atenção que em doentes com mais de 75 anos, há uma tendência para um aumento da biodisponibilidade do Tramadol em 17% e um aumento da semi-vida terminal da substância. Pode ser necessário um ajuste da dose ou do intervalo posológico.

Doentes com insuficiência renal ou hepática: Em casos de insuficiência renal e/ou hepática graves, pode ser necessário proceder a um ajuste do intervalo posológico, uma vez que a eliminação do Tramadol pode ser prolongada.

Crianças:

Crianças com mais de 12 anos: seguir a dose de adultos

Crianças com menos de 12 anos: seguir as indicações clínicas

CONTRA-INDICAÇÕES

Está contra-indicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao Tramadol ou a qualquer um dos seus excipientes. O uso do Tramadol está contra-indicado nas intoxicações agudas pelo álcool, hipnóticos, analgésicos e outros fármacos activos sobre o S.N.C, (estupefacientes e/ou psicotrópicos), e ainda em doentes que estejam a ser tratados com inibidores da MAO ou que tomaram estes fármacos durante os últimos 14 dias.

Em doentes com antecedentes de epilepsia devem ser cuidadosamente vigiados durante o tratamento com Tramadol. Tem-se referido a ocorrência de convulsões em doentes tratados com os níveis posológicos recomendados de Tramadol. Este risco pode aumentar se as doses de Tramadol excederem o limite superior diário recomendado (400 mg). Além disso, o Tramadol pode aumentar o risco de convulsões em doentes medicados com outros fármacos susceptíveis de diminuir o limiar para convulsões cerebrais.

TRAMADOL GENERIS, não deve ser utilizado no tratamento do síndrome de abstinência dos opiáceos/estupefacientes. Tramadol não é apropriado como terapêutica de substituição em doentes dependentes de opióides. Embora seja um agonista dos opióides, o Tramadol não suprime os sintomas de privação da morfina.

Deve ser utilizado com especial cuidado em doentes com dependência de opiáceos, em doentes com lesões cranianas, em estado de choque, com grau reduzido da consciência de causa desconhecida, com perturbações do centro respiratório e da função respiratória, e de pressão intracraniana aumentada.

Tramadol apresenta um baixo potencial de dependência. A administração prolongada deste medicamento pode causar o desenvolvimento de tolerância e dependência psíquica e física. Por isso, em doentes com tendência para o abuso ou para a dependência de medicamentos, o tratamento com Tramadol só deve ser realizado a curto prazo e sob estrita vigilância médica.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Com a administração de Tramadol podem surgir:

- Náuseas e vômitos (maior incidência se a administração endovenosa for mais rápida);
- Obstipação, sudorese e secura da boca;
- Palpitações e hipotensão;
- Tonturas, sonolência e sedação;
- Alterações do comportamento, (raramente mais frequente, quando a dor é pouco intensa);
- Em casos isolados foram observadas convulsões relacionadas com a administração de Tramadol.

APRESENTAÇÃO E PREÇOS

	P.V.P. (c/ IVA)	R. Geral (37%)		R. Especial (100%)	
		Estado	Utente	Estado	Utente
5 sup. 100 mg	€ 2,05	€ 0,76	€ 1,29	€ 2,05	€ 0,00

Medicamento sujeito a receita médica.

Para mais informações deverá contactar o Titular da AIM.